

RUBÉN RUBIO PRESA
TESIS DOCTORAL
AÑO 2018

REDUCCIÓN DE ENLACES N–O CON GLICOLES
CATALIZADA POR COMPLEJOS DE
DIOXOMOLIBDENO(VI):
SÍNTESIS DE COMPUESTOS NITROGENADOS
A PARTIR DE NITROARENOS

UNIVERSIDAD DE BURGOS
Departamento de Química
Área de Química Orgánica



ROBERTO SANZ DÍEZ, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “*Reducción de Enlaces N–O con Glicoles Catalizada por Complejos de Dioxomolibdeno(VI): Síntesis de Compuestos Nitrogenados a partir de Nitroarenos*” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por el licenciado Rubén Rubio Presa y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral optando a la mención de *Doctor Internacional*.

Burgos, Julio 2018

Fdo.: Roberto Sanz Díez

A mi madre y a mi padre

AGRADECIMIENTOS:

A mi director de Tesis, por haberme dado la oportunidad para realizar este trabajo bajo su supervisión, así como por su dedicación y disponibilidad.

A mi grupo de investigación, por su colaboración y orientación.

A todos mis compañeros de laboratorio, gracias por el trabajo compartido, vuestra ayuda y amistad.

A todas las personas que me han ayudado a lo largo de estos años.

A mi familia y amigos, por su apoyo incondicional.

I. INTRODUCTION	1
II. ANTECEDENTES GENERALES	5
A. Aspectos generales.....	7
B. Preparación y reactividad de los complejos de dioxomolibdeno(VI) $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_n$	9
B.1. Síntesis y estructura.....	9
B.2. Reactividad de los complejos de diclorodioxomolibdeno(VI)	12
C. Procesos redox catalizados por los complejos de dioxomolibdeno(VI).....	14
C.1. Desoxigenación empleando compuestos de fósforo	14
C.2. Desoxigenación e hidrosililación empleando silanos	22
C.3. Reducción empleando hidrógeno	26
C.4. Desoxigenación con boranos y tioles	27
C.5. Reducción empleando glicoles	29
C.6. Oxidación	32
D. Reactividad ambifílica del MoO_2Cl_2	36
D.1. Comportamiento como ácido-base de Lewis (Carácter anfótero de $\text{Mo}=\text{O}$).....	36
D.2. Comportamiento como ácido de Lewis	39
III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47
<i>CAPÍTULO 1: Reacciones de reducción de nitroarenos con pinacol catalizadas por</i> <i>$[\text{MoO}_2]^{2+}$</i>	<i>49</i>
1.0. OBJETIVO	49
1.1. REDUCCIÓN DE NITROARENOS A ANILINAS	50
1.1.1. Introducción.....	50
1.1.2. Métodos de reducción de nitroarenos a anilinas	51
1.1.3. Discusión de resultados	59
1.1.3.1. Alcance de la reacción de nitroarenos 1 con pinacol (2a)	59
1.1.3.2. Propuesta mecanística	64
1.1.3.3. Reducción de nitroarenos 1 con glicoles secundarios bencílicos.....	65

1.2. SÍNTESIS DE <i>N</i> -BENCILANILINAS A PARTIR DE NITROARENOS	68
1.2.1. Introducción	68
1.2.2. Métodos descritos para la preparación de <i>N</i> -bencilanilinas	68
1.2.3. Discusión de resultados	72
1.2.3.1. Optimización del proceso	72
1.2.3.2. Alcance de la reacción	74
1.3. SÍNTESIS DE α -AMINOFOSFONATOS A PARTIR DE NITROARENOS	77
1.3.1. Introducción	77
1.3.2. Métodos descritos para la preparación de α -aminofosfonatos	77
1.3.3. Discusión de resultados	80
1.3.3.1. Optimización del proceso	80
1.3.3.2. Alcance de la reacción	82
1.4. CONCLUSIONES	84

CAPÍTULO 2: Reacciones de reducción de enlaces N-O con pinacol catalizadas por [MoO₂]²⁺ 85

2.0. OBJETIVO	85
2.1. REDUCCIÓN DE <i>N</i> -ÓXIDOS DE COMPUESTOS <i>N</i> -HETEROAROMÁTICOS	85
2.1.1. Introducción	85
2.1.2. Antecedentes bibliográficos	87
2.1.3. Discusión de resultados	90
2.1.3.1. Optimización del proceso	90
2.1.3.2. Síntesis de <i>N</i> -óxidos de partida	92
2.1.3.3. Alcance de la reacción	94
2.2. REDUCCIÓN DE <i>N</i> -HIDROXIBENZOTRIAZOLES	99
2.2.1. Introducción	99
2.2.2. Antecedentes bibliográficos	101
2.2.3. Discusión de resultados	102
2.2.3.1. Optimización del proceso	102
2.2.3.2. Síntesis de <i>N</i> -hidroxibenzotriazoles de partida	104
2.2.3.3. Alcance de la reacción	104

2.3. REDUCCIÓN DE OTROS ENLACES $^+N-O^-$ Y $N-OH$	107
2.3.1. Introducción.....	107
2.3.2. Discusión de resultados	107
2.3.2.1. Obtención de los sustratos de partida	107
2.3.2.2. Reducción de otros compuestos con enlaces $^+N-O^-$ y/o N-OH con pinacol catalizada por $[MoO_2]^{2+}$	109
2.3.2.3. Reducción de las <i>N</i> -nitrosaminas 25 con pinacol (2a) catalizada por $[MoO_2]^{2+}$	112
2.3.2.3.1. Introducción.....	112
2.3.2.3.2. Síntesis de <i>N</i> -nitrosocompuestos	113
2.3.2.3.3. Discusión de resultados	114
2.4. PROPUESTA MECANÍSTICA.....	115
2.5. CONCLUSIONES	118

CAPÍTULO 3: Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de nitroarenos catalizada por $[MoO_2]^{2+}$ 119

3.0. OBJETIVO	119
3.1. SÍNTESIS DE POLIHETEROCICLOS NITROGENADOS.....	120
3.1.1. Introducción.....	120
3.1.2. Antecedentes de la síntesis de pirrolo- e indolo[1,2- <i>a</i>]quinoxalinas	120
3.1.3. Discusión de resultados	123
3.1.3.1. Resultados preliminares y optimización.....	123
3.1.3.2. Preparación de los sustratos de partida 27 y 30	126
3.1.3.3. Alcance de la reacción.....	128
3.1.3.3.1. Síntesis de los derivados de [1,2- <i>a</i>]quinoxalina 28 y 29 a partir de los 1-(2-nitrofenil)pirroles 27	128
3.1.3.3.2. Síntesis de los derivados de [1,2- <i>a</i>]quinoxalina 32 y 33 a partir de los 1-(2-nitrofenil)pirroles 30a,b ...	130
3.1.3.4. Extensión del alcance de la reacción a la síntesis de derivados de quinolina empleando pirroles e indoles con diferentes modelos de sustitución	132
3.1.3.4.1. Síntesis de los derivados de [3,2- <i>c</i>]quinolina 35 y 36 y de [2,3- <i>c</i>]quinolina 38 a partir de los 2-nitroarilpirroles e indoles 34 y 37	132
3.1.3.4.2. Preparación de los sustratos de partida 34 y 37	133
3.1.3.4.3. Síntesis de derivados de [3,2- <i>c</i>]quinolinas 35 y 36 . 135	

3.1.3.4.4. Síntesis de derivados de [2,3- <i>c</i>]quinolinas 38	138
3.1.3.5. Síntesis de los derivados de [1,2- <i>a</i>]quinoxalinas 28 y 32 e indolo[3,2- <i>c</i>]quinolina 35 empleando aldehídos externos.....	140
3.2. SÍNTESIS DE QUINOLINAS	143
3.2.1. Introducción	143
3.2.2. Antecedentes generales de la síntesis de quinolinas.....	143
3.2.A. SÍNTESIS DE QUINOLINAS DE FRIEDLÄNDER CATALIZADA POR [MoO ₂] ²⁺	145
3.2.A.1. Introducción.....	145
3.2.A.2. Discusión de resultados	147
3.2.A.2.1. Optimización del proceso	147
3.2.A.2.2. Síntesis de sustratos de partida.....	149
3.2.A.2.3. Alcance de la reacción	152
A. Síntesis de quinolinas a partir de <i>o</i> -nitrobenzaldehídos (39).....	152
B. Síntesis de quinolinas a partir de <i>o</i> -nitroarilcetonas (42)..	157
3.2.B. SÍNTESIS DE QUINOLINAS A PARTIR DE NITROARENOS CATALIZADA POR [MoO ₂] ²⁺	162
3.2.B.1. Introducción.....	162
3.2.B.2. Discusión de resultados	164
3.2.B.2.1. Optimización del proceso	164
3.2.B.2.2. Alcance de la reacción	168
3.3. CONCLUSIONES	172
IV. CONCLUSIONS	175
V. EXPERIMENTAL PART.....	179
0. General Information	181
0.1. Synthesis of dioxomolybdenum(VI) complexes	182
1. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of nitrocompounds with pinacol ...	183
1.A. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of nitroarenes (1) to anilines (3) with pinacol (2a). General procedure.....	183
1.B. Synthesis of <i>N</i> -Benzylanilines (5a-j). General procedure.....	190
1.C. Synthesis of α -Aminophosphonates (6a-j). General procedure	194

2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed deoxygenation of N–O bonds with pinacol ..	200
2.A.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -heteroaromatic <i>N</i> -oxides 7 with pinacol (2a)	200
2.A.1.	Synthesis of starting <i>N</i> -oxides 7c , 7d , 7g y 7k	200
2.A.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -heteroaromatic <i>N</i> -oxides 7 with pinacol (2a). General procedure	202
2.A.3.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed deoxygenation of 6-methoxyquinoline <i>N</i> -oxide (7e) with pinacol (2a) in the presence of additives sensitive towards reduction.....	205
2.B.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -hydroxybenzotriazoles (9) with pinacol (2a).....	206
2.B.1.	Synthesis of starting <i>N</i> -hydroxybenzotriazoles 9a,c-g	206
2.B.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -hydroxybenzotriazoles (9) with pinacol (2a). General procedure	208
2.C.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of other compounds containing ⁺ N–O [–] and N–OH bonds with pinacol (2a).....	210
2.C.1.	Synthesis of starting materials	210
2.C.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of other compounds containing ⁺ N–O [–] and N–OH bonds with pinacol (2a). General procedure.....	212
2.D.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -nitrosocompounds 25 with pinacol (2a).....	214
2.D.1.	Synthesis of <i>N</i> -nitrosocompounds 25	214
2.D.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of <i>N</i> -nitrosocompounds 25 with pinacol (2a). General procedure	215
3.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of <i>N</i> -heterocycles from nitroarenes and glycols	217
3.A.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of nitrogenated polyheterocycles.....	217
3.A.1.	Synthesis of starting materials.....	217
3.A.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of pyrrolo- and indolo- quinoxalines, phenalene and quinolines from nitroarenes and glycols. General procedure	225
3.A.3.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of pyrrolo- and indolo- quinoxalines and quinolines from nitroarenes and aldehydes via pinacol reduction. General procedure.....	237

3.B.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines	241
3.B.1.	Synthesis of starting materials.....	241
3.B.2.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines 40 from <i>o</i> -nitrobenzaldehydes 39 and glycols 2 . General procedures	244
3.B.3.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines 43 from <i>o</i> -nitrophenyl ketones 42 and glycols 2 . General procedure	254
3.B.4.	Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines 45 from nitroarenes 1 and aldehydes A via pinacol reduction. General procedure	257

I. INTRODUCTION

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

One of the major challenges in Organic Chemistry is the development of more environmentally friendly processes. In order to reach this goal, 12 principles of Green Chemistry have been established.¹ These principles involve, for example, the use of catalysts, the design for energy efficiency and atom economy, the reduction of waste and its toxicity, etc. Among these principles, catalysis offers numerous environmental benefits including lower energy requirements, catalytic versus stoichiometric amounts of reactants, increased selectivity and allows the use of less toxic materials. Regarding the subproducts, the main tend is to avoid their production or, when inevitable, to reduce their toxicity or seek to reuse them. Concerning the energetic costs, the use of microwave heating allows the reduction of the reaction time, and so do the energetic costs of the processes.²

In this context, during the last years our research group has been interested in the development of oxygen atom transfer reactions catalyzed by nontoxic and readily available dioxomolybdenum(VI) complexes. Specifically, we have described that pinacol is able to act as a new green reducing agent for the chemoselective reduction of sulfoxides, being acetone and water the only by-products of these reactions. In this *Thesis*, we have focused on the dioxomolybdenum(VI)-catalyzed deoxygenations of compounds bearing N–O bonds and especially on the synthetic applications of the nitro-group reduction, taking into account that nitroaromatics are readily available, abundant, and inexpensive nitrogen sources.³ These nitroaromatics are typically reduced to the corresponding anilines as the initial step for accessing elaborated nitrogenated compounds. Therefore, the direct use of nitroarenes as starting materials, avoiding their prior reduction, is highly desirable for preparing value added nitrogen-containing products in one-pot tandem reactions.

The experimental results reported in this *Thesis* have been organized in three chapters. The first one is focused on the reduction of nitroaromatics to anilines under dioxomolybdenum(VI)-catalysis using pinacol as an environmentally friendly reducing agent. Moreover, we have also reported the application of this catalytic system to the molybdenum-catalyzed synthesis of *N*-benzylanilines and α -aminophosphonates from nitroarenes and glycols.

¹P. T. Anastas, J. C. Wagner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nueva York, **1998**, pág. 30.

²N. E. Leadbeater, *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*, CRC Press Boca Raton, FL, **2011**.

³N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Nueva York, **2001**.

Chapter 2 is devoted to a comprehensive study about the molybdenum-catalyzed deoxygenation of other compounds bearing N–O bonds such as pyridine *N*-oxides and *N*-hydroxybenzotriazoles, as well as other azole *N*-oxides using pinacol as oxo-acceptor.

Finally, the third chapter is centered on new strategies for the molybdenum-catalyzed synthesis of *N*-heterocyclic compounds employing nitroaromatic compounds and glycols as starting materials, which have allowed the synthesis of a wide range of quinoxaline and quinoline derivatives under dioxomolybdenum(VI)-catalysis.

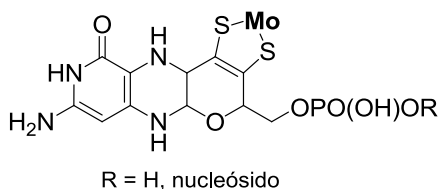
Prior to the discussion of the performed research, a brief review about those aspects of dioxomolybdenum(VI) chemistry more closely related to our results will be presented.

II. ANTECEDENTES GENERALES

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

A. ASPECTOS GENERALES

El molibdeno es un metal de transición del bloque *d* que posee una química redox muy rica y versátil, presentando estados de oxidación que varían desde $-I$ hasta $+VI$. Aunque no es muy abundante en la corteza terrestre, ha jugado un papel clave en la evolución de la vida, siendo un componente esencial de los centros activos y cofactores de varias enzimas, entre las que cabe destacar las nitrogenasas y oxotransferas, las cuales catalizan reacciones de transferencia de electrones y de átomos de oxígeno en el metabolismo del carbono, nitrógeno y azufre.⁴ En las molibdoenzimas caracterizadas, a excepción de la nitrogenasa bacteriana, en el llamado pterinditioleno (molibdopterina) o cofactor de molibdeno, el metal se encuentra coordinado a uno o dos ligandos tricíclicos piranopterinditiolato (Figura A.1).⁵



Reacción global enzimática:



Figura A.1

La DMSO reductasa, la sulfito oxidasa, la xantina oxidasa y la nitrato reductasa son algunos ejemplos de este tipo de molibdoenzimas.⁶ Como demuestra su importancia en sistemas biológicos, el molibdeno es, por tanto, mucho menos tóxico que la mayoría de los otros metales de transición.

Debido a su importancia biológica, se ha llevado a cabo una extensa investigación de las reacciones catalizadas o mediadas por molibdeno.⁷ Muchas de las aproximaciones sintéticas a la química del molibdeno se han centrado en desarrollar estructuras miméticas a los centros activos de las molibdoenzimas

⁴R. R. Mendel, *Dalton Trans.* **2005**, 3404.

⁵J. P. McNamara, I. H. Hillier, T. S. Bchachu, C. D. Garner, *Dalton Trans.* **2005**, 3572.

⁶(a) S. Metz, W. Thiel, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 1085. (b) R. Hille, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 3029.

⁷(a) Z. Xiao, M. A. Bruck, J. H. Enermark, C. G. Young, A. G. Wedd, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 7508. (b) J. M. Khurana, S. Chauhan, A. Agrawal, *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, 36, 201.

con el objetivo de obtener una reactividad química similar.⁸ En este sentido, los complejos oxomolibdeno han atraído una notable atención debido a que las unidades monooxo- y dioxomolibdeno se encuentran presentes en los centros activos de numerosas enzimas.⁹

La química del Mo(VI) está prácticamente monopolizada por el excelente π - y σ -donor ligando oxo, el cual es capaz de estabilizar el alto estado de oxidación del molibdeno a través de la formación de un doble enlace formal entre el ligando y el metal. Por lo tanto, los complejos de Mo(VI) que presentan el núcleo *cis*-MoO₂²⁺ son los más abundantes y han sido ampliamente empleados para llevar a cabo gran variedad de transformaciones orgánicas debido su fácil preparación y sus propiedades químicas.^{7b}

Se han descrito una amplia variedad de complejos de dioxomolibdeno(VI) variando el tipo y la denticidad de los ligandos aniónicos restantes. Entre todos ellos, los complejos de dioxomolibdeno(VI) más estudiados como catalizadores en transformaciones orgánicas son el MoO₂Cl₂ y sus compuestos de adición MoO₂Cl₂L₂, junto con el MoO₂(acac)₂.¹⁰

En este apartado de “*Antecedentes Generales*” se recoge un resumen de los aspectos más generales relacionados con la química de los complejos diclorodioxomolibdeno(VI). Así, se describirán brevemente la síntesis, estructura y reactividad de los complejos MoO₂Cl₂L₂. A continuación, se hará una descripción de las aplicaciones que tienen como catalizadores en diferentes transformaciones orgánicas, presentando los ejemplos más sobresalientes de sus aplicaciones en Síntesis Orgánica atendiendo al tipo de transformación que tiene lugar.

⁸J. H. Enemark, J. J. A. Cooney, J. J. Wang, R. H. Holm, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1175.

⁹(a) S. Metz, W. Thiel, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1085. (b) R. Hille, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3029.

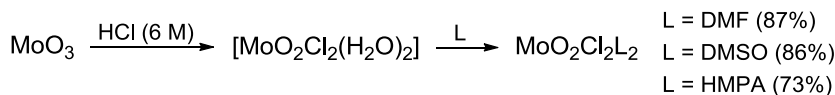
¹⁰Para una extensa revisión, ver: (a) R. Sanz, M. R. Pedrosa, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 239. (b) K. Jeyakumar, D. K. J. Chand, *Chem. Sci.* **2009**, *121*, 111. (c) R. Sanz, M. R. Pedrosa, *Adv. Org. Synth.* **2012**, *4*, 183.

B. PREPARACIÓN Y REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI) $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_n$

B.1. SÍNTESIS Y ESTRUCTURA

El MoO_2Cl_2 es un compuesto sensible a la humedad con una consistencia esponjosa que debe ser almacenado bajo atmósfera inerte.¹¹ Aunque este complejo es accesible comercialmente, tiene un coste elevado y,¹² además, el producto comercial puede proporcionar, en algunas ocasiones, peores resultados que el compuesto recién preparado.¹³ Sin embargo, su síntesis requiere un control estricto de las condiciones de reacción, ya sea a través de la cloración de MoO_2 a 160 °C,¹³ o por tratamiento de Mo metálico con O_2 y Cl_2 en condiciones anhidras a 250–350 °C.¹⁴

Por otro lado, se han desarrollado métodos alternativos que permiten acceder a estos complejos de dioxomolibdeno(VI) a partir de fuentes comerciales más asequibles tales como MoO_3 y $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Estos compuestos pueden ser empleados eficientemente como material de partida para la preparación de compuestos de adición de diclorodioxomolibdeno(VI) ($\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$), en los cuales el ligando incrementa la estabilidad del complejo. En este campo, Arnáiz y col. describieron por primera vez la síntesis de varios complejos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ empleando como ligandos DMSO, DMF y HMPA por tratamiento de MoO_3 con HCl y posterior adición del ligando correspondiente (Esquema A.1).¹⁵



Esquema A.1

Posteriormente, estos mismos autores desarrollaron una nueva metodología sintética mucho más sencilla empleando como fuente de molibdeno $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que consiste en la extracción con Et_2O de $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ a

¹¹D. K. Chand, R. D. Chakravarthy, *Molybdenum Chloride Oxide*, en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, 2012.

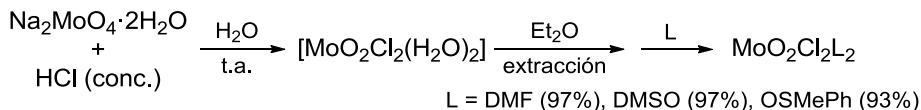
¹²El precio de este complejo es de 7000 €/mol en www.sigmaaldrich.com.

¹³R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. J. O'Regan, *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

¹⁴R. Colton, I. B. Tomkins, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 447.

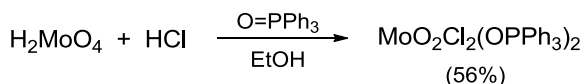
¹⁵(a) F. J. Arnáiz, R. Aguado, J. Sanz-Aparicio, M. Martínez-Ripoll, *Polyhedron* **1994**, *13*, 2745. (b) F. J. Arnáiz, *Inorg. Synth.* **1997**, *31*, 246.

partir de disoluciones acuosas de molibdato sódico en HCl concentrado. Esta disolución etérea, catalíticamente activa por sí misma, es también un precursor útil de una variedad de aductos de diclorodioxomolibdeno(VI) $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ por simple adición del correspondiente ligando, los cuales se obtienen de forma pura con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema A.2).¹⁶



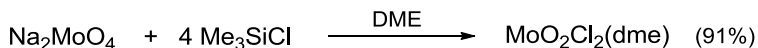
Esquema A.2

También se han descrito otros procedimientos alternativos para la síntesis de estos complejos, partiendo por ejemplo de H_2MoO_4 o PbMoO_4 , aunque ninguno de ellos ha demostrado ser tan efectivo como el método anteriormente descrito a partir de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Esquema A.3).¹⁷



Esquema A.3

Alternativamente, el complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dme})$ (dme = dimetoxietano) también puede prepararse con elevado rendimiento a partir de Na_2MoO_4 , por tratamiento con Me_3SiCl en DME a 65 °C (Esquema A.4).¹⁸



Esquema A.4

Otra estrategia desarrollada para la preparación de los aductos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ consiste en el desplazamiento de THF del complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{thf})_2$ con otros ligandos, oxígeno o nitrógeno dadores.¹⁹ El aducto de partida puede prepararse fácilmente por disolución de MoO_2Cl_2 en THF. Así, diversos autores han preparado una amplia variedad de compuestos de coordinación octaédrica

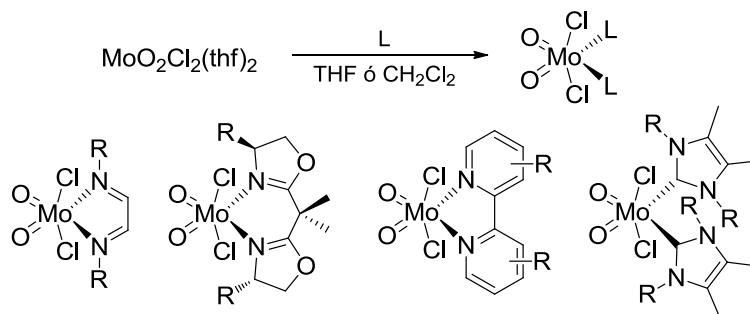
¹⁶F. J. Arnáiz, R. Aguado, M. R. Pedrosa, A. De Cian, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 347, 33.

¹⁷(a) R. J. Butcher, H. P. Gunz, R. G. A. R. Maclagan, H. K. J. Powell, C. J. Wilkins, Y. S. Hian, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, 1223. (b) G. Wang, G. Chen, R. L. Luck, Z. Wang, Z. Mu, D.G. Evans, X. Duan, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 3223.

¹⁸K. A. Rufanov, D. N. Zarubin, N. A. Ustynyuk, D. N. Gourevitch, J. Sundermeyer, A. V. Churakov, J. A. K. Howard, *Polyhedron* **2001**, 20, 379.

¹⁹Para una selección de ejemplos, ver: (a) F. E. Kühn, A. M. Santos, A. D. Lopes, I. S. Gonçalves, J. E. Rodríguez-Borges, M. Pillinger, C. C. Romão, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 207. (b) E. Mas-Marzá, P. M. Reis, E. Peris, B. Royo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2708.

empleando ligandos bidentados tales como 1,3-diazabutadienos,²⁰ hidroxiloximas y feniltioximas quirales,²¹ bis(oxazolinas quirales),²² derivados de 2-2'-bipiridina,²³ y pirazolilpiridinas²⁴ (Esquema A.5).



Esquema A.5

En relación con la estructura que presentan los complejos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_n$, el índice de coordinación puede oscilar entre cuatro y seis, no siendo descartables números de coordinación superiores. El número de coordinación seis es con diferencia el más frecuente, dando lugar a especies octaédricas distorsionadas. En esta estructura octaédrica los dos ligandos oxo se colocan invariablemente en disposición *cis* entre sí, debido a la fuerte naturaleza σ - y π -dadora de los ligandos oxo. Las distancias de los enlaces $\text{Mo}=\text{O}$ y los ángulos que forman $\text{O}=\text{Mo}=\text{O}$ se sitúan en un rango de 1,65–1,75 Å y 95–110°, respectivamente, evidenciando la estructura y geometría indicadas.²⁵

Siempre que exista la posibilidad, los ligandos con átomos con menor carácter π -dador se encuentran en disposición *trans* respecto a los enlaces $\text{Mo}=\text{O}$. Por lo tanto, los dos cloruros aniónicos se encuentran habitualmente en disposición *trans* entre sí, dejando las dos posiciones restantes para la coordinación de los ligandos neutros en disposición *cis*.

En cuanto a su caracterización, la presencia del grupo *cis*- MoO_2^{2+} se puede identificar por sus bandas de absorción de IR características. En el espectro de IR se manifiesta como un patrón de dos bandas intensas que varían entre 950 y 870 cm^{-1} , correspondientes a las bandas de las vibraciones *stretching* simétrica y

²⁰F. E. Kühn, A. D. Lopes, A. M. Santos, E. Herdtweck, J. J. Haider, C. C. Romão, A. Gil Santos, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 151, 147.

²¹I. Gonçalves, C. Romão, P. Pillinger, M. Ferreira, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 626, 1.

²²A. Günyar, M.D. Zhou, P. Baxter, G. Bassioni, E. Herdtweck, F. Kühn, *Dalton Trans.* **2009**, 8746.

²³M. Groarke, I. Gonçalves, W. Herrman, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 649, 108.

²⁴S. Bruno, L. Fernandes, I. Gonçalves, P. Pillinger, J. Rocha, A. Valente, *Catal. Today* **2006**, 114, 263.

²⁵E. Stiefel, G. Wilkinson, R.E. Guillard, J.A. McCleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Eds. Pergamon: Oxford, UK, **1987**, capítulo 36, 1375.

asimétrica del enlace Mo=O. En consecuencia, la mayoría de los complejos MoO₂Cl₂L₂ presentan una configuración *cis*-oxo, *trans*-Cl, *cis*-L, como se ha mostrado en el Esquema A.5.

B.2. REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS DE DICLORODIOXOMOLIBDENO(VI)

El patrón de comportamiento más distintivo de los complejos de dioxomolibdeno(VI) son las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno. Estas reacciones implican habitualmente la transferencia de un átomo de oxígeno al compuesto aceptor acoplada a la transferencia de un par de electrones al compuesto donador. En este contexto, y principalmente en relación con la actividad enzimática de las oxotransferasas, se ha estudiado ampliamente la reacción de transferencia de oxígeno de los complejos [MoO₂]²⁺ a fosfinas terciarias que dan lugar a especies de oxomolibdeno(IV).²⁶

Un proceso similar al sugerido para las reacciones en sistemas enzimáticos tiene lugar cuando se emplean sulfóxidos como fuente de átomos de oxígeno. La explicación más ampliamente aceptada para este proceso implica la oxidación inicial de la fosfina a través de la transferencia directa de oxígeno desde el metal conduciendo a la reducción del centro metálico de Mo(VI) a especies de Mo(IV). Este proceso puede ser considerado como un ataque nucleofílico de la fosfina a un orbital vacío π^* del enlace Mo=O junto con un ataque nucleofílico del grupo oxo terminal sobre un orbital σ^* del enlace P-C.²⁷ La posterior liberación del óxido de fosfina de la especie de Mo(IV) generada permitiría una coordinación débil del sulfóxido. Finalmente, la pérdida del correspondiente sulfuro conduciría a la reoxidación del metal (Esquema A.6, izda.).

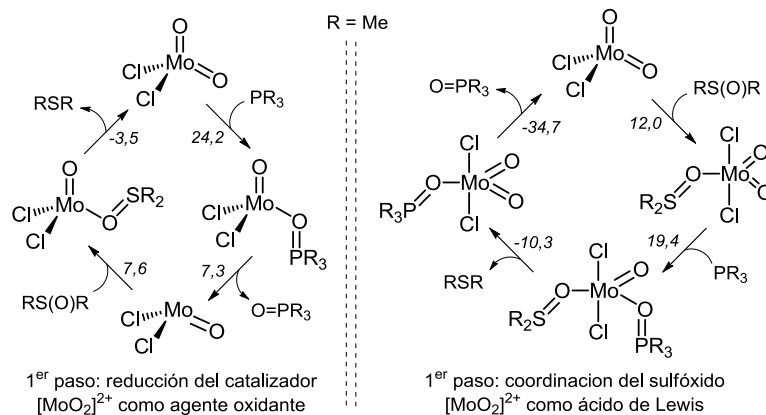
Recientemente, Nieto-Faza y col. han propuesto un mecanismo alternativo atendiendo al carácter ácido de Lewis que poseen los complejos [MoO₂]²⁺.²⁸ Este camino de reacción, además de ser energéticamente más favorable, presentando una barrera energética de 19,4 kcal·mol⁻¹ frente a las 24,2 kcal·mol⁻¹ del mecanismo anterior, también evita los procesos de entrecruzamiento de espín asociados a los cambios en el estado de oxidación del metal. La principal diferencia reside en el primer paso de reacción, el metal en este caso se comportaría como un ácido de Lewis en lugar de como un agente oxidante,

²⁶J. H. Enemark, J. J. A. Cooney, J.-J. Wang, R. H. Holm, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1175.

²⁷(a) H. Arzoumanian, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 191. (b) P. D. Smith, A. J. Millar, C. G. Young, A. Ghosh, P. Basu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9298.

²⁸M. Castiñeira Reis, M. Marín-Luna, C. Silva-López, O. Nieto-Faza, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 10570.

coordinándose al sulfóxido. A continuación, el ataque de la fosfina a uno de los grupos Mo=O produciría la reducción del metal dando lugar a las especies de Mo(IV), reforzando la interacción entre el sulfóxido y el metal. Finalmente, la liberación favorecida del sulfuro daría lugar a la reoxidación del complejo, que conserva el óxido de fosfina débilmente coordinado, regenerándose así el catalizador inicial (Esquemas A.6, dcha.).



Esquema A.6

En ambas propuestas mecanísticas, en las que el complejo [MoO₂]²⁺ se comporta como agente oxidante o como ácido de Lewis respectivamente, la etapa determinante de la velocidad sería la reducción del Mo(VI) por la fosfina debido probablemente a la ruptura parcial del doble enlace fuerte Mo=O para formar un enlace sencillo Mo–OPR₃, correlacionándose así la velocidad de la reacción con la nucleofilia de la fosfina (Esquemas A.6).

Por otra parte, los complejos de dioxomolibdeno(VI) también presentan otros patrones de reactividad, como pone de manifiesto su comportamiento como reductor en procesos de hidrosililación de aldehídos, tal como se mostrará más adelante.

Además, los complejos de [MoO₂]²⁺ poseen carácter ácido de Lewis y también pueden presentar otro modelo de reactividad diferente debido al carácter anfótero que tienen las entidades Mo=O, pudiéndose comportar como catalizadores combinados ácido-base debido a esa naturaleza anfótera (⁺Mo–O⁻).²⁹

²⁹K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett* **2007**, 686.

C. PROCESOS REDOX CATALIZADOS POR COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI)

Los complejos de oxomolibdeno de alta valencia (altos estados de oxidación) se comportan como catalizadores útiles en varias reacciones de oxidación y reducción de sustratos orgánicos mediante el sistema redox Mo(IV)/(VI). Este sistema de molibdeno se encuentra relacionado con el sistema isoelectrónico de Re(V)/(VII), aunque siendo más fácilmente accesible y de menor coste que el sistema de renio.³⁰

En este apartado, las aplicaciones de los complejos de diclorodioxomolibdeno(VI) en procesos de reducción se van a dividir en cinco subapartados atendiendo a la naturaleza del reductor estequiométrico, lo cual es un aspecto crucial desde el punto de vista de la química sostenible. Por último, se comentarán brevemente en otro apartado los procesos de oxidación catalizados por los complejos de diclorodioxomolibdeno(VI) que, aunque han sido desarrollados con anterioridad a la reacciones de reducción, presentan un potencial sintético más limitado.

C.1. DESOXIGENACIÓN EMPLEANDO COMPUESTOS DE FÓSFORO

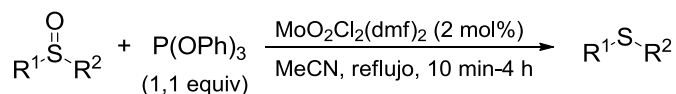
La desoxigenación de productos orgánicos es una reacción fundamental extensamente utilizada en Síntesis Orgánica, requiriéndose en muchos casos condiciones suaves de reacción, buena tolerancia a la presencia de grupos funcionales y quimioselectividad.

Los complejos de dioxomolibdeno(VI) se pueden emplear como catalizadores para la desoxigenación de múltiples sustratos orgánicos. Por ejemplo, se comportan como excelentes catalizadores en la reducción de sulfóxidos a sulfuros. Esta transformación es de gran importancia debido a que los sulfóxidos se emplean habitualmente como auxiliares quirales en el campo de la síntesis asimétrica y su eliminación posterior requiere su transformación previa en sulfuros.

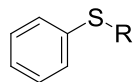
En este campo, nuestro grupo de investigación ha descrito una metodología sintética útil, catalizada por MoO₂Cl₂(dmf)₂, que permite llevar a cabo la desoxigenación de sulfóxidos a los correspondientes sulfuros con elevados

³⁰Para una revisión comparando los complejos oxo-molibdeno y oxo-renio, ver: S. C. A. Sousa, A. C. Fernandes, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 67.

rendimientos empleando como reductor estequiométrico trifenilfosfito (Esquema A.7).³¹



Ejemplos:



R = Ph (96%)

Bn (90%)

Me (92%)

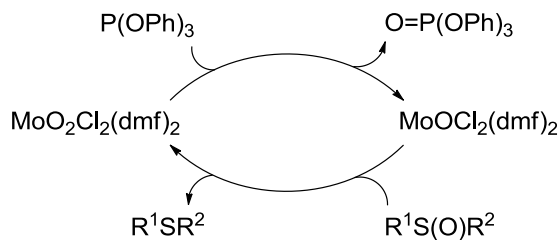
R = CH₂CO₂Et (84%)

CH₂C(O)Tol (81%)

alilo (85%)

Esquema A.7

Esta reacción puede llevarse a cabo en diferentes disolventes tales como acetona, THF, o MeCN, siendo en este último en el que el proceso transcurre más rápidamente. Este método presenta una excelente quimioselectividad, tolerando la presencia de otros grupos potencialmente reducibles como, por ejemplo, éster, cetona, halógenos o enlaces múltiple C–C. Además, el subproducto O=P(OPh)₃ puede eliminarse fácilmente. En el Esquema A.8 se muestra el mecanismo simplificado propuesto para esta transformación. Inicialmente implica la reducción del catalizador con P(OPh)₃ liberándose O=P(OPh)₃ y MoOCl₂L₂. Esta especie de molibdeno(IV) sería reoxidada por el sulfóxido obteniéndose el sulfuro deseado y regenerándose la especie catalítica inicial de dioxomolibdeno(VI).³¹



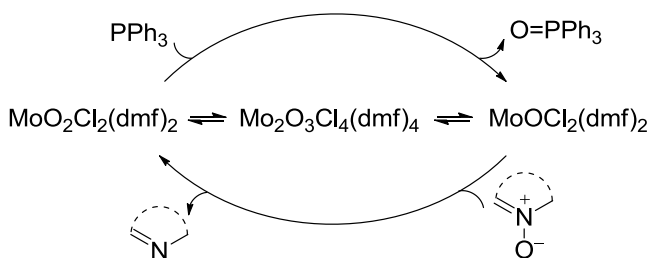
Esquema A.8

Nuestro grupo también ha descrito el empleo de MoO₂Cl₂(dmf)₂ como catalizador en la desoxigenación de *N*-óxidos, nitronas y azoxi derivados utilizando PPh₃ como aceptor de oxígeno.³² Nuevamente, la reacción se lleva cabo a reflujo en diferentes disolventes tales como THF, MeCN, CH₂Cl₂ y tolueno. Este método es compatible con diferentes grupos funcionales entre los que se incluyen halógenos, alcoxilo, hidroxilo y ácido carboxílico libre. Cabe

³¹R. Sanz, J. Escribano, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, *Synthesis* **2004**, 1629.

³²R. Sanz, J. Escribano, Y. Fernández, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnáiz, *Synlett* **2005**, 1389.

destacar que el grupo nitro permanece inalterado bajo estas condiciones de reacción. Se ha propuesto un ciclo catalítico similar al mostrado en el Esquema A.8, aunque teniendo en consideración que las especies de Mo(IV) y Mo(VI) pueden estar en equilibrio con una especie de μ -oxomolibdeno(V) dinuclear (Esquema A.9). La formación de estas especies dinucleares ha sido comprobada experimentalmente, ya que la reacción de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ con PPh_3 da lugar a $\text{Mo}_2\text{O}_3\text{Cl}_4(\text{dmf})_4$.³³ En cualquier caso, se supone que una amplia variedad de cloro complejos de oxomolibdeno pueden comportarse como catalizadores activos en este proceso.



Esquema A.9

La síntesis de indoles y carbazoles de Cadogan-Sundberg es una estrategia bien establecida que permite acceder a estos relevantes heterociclos nitrogenados.³⁴ Esta reacción implica una ciclación reductora de *o*-nitroestirenos y *o*-nitrobifenilos, respectivamente, empleando reactivos de fósforo trivalente como aceptores de oxígeno. Sin embargo, las condiciones de reacción habituales implican el empleo de exceso de $\text{P}(\text{OEt})_3$ a reflujo, formándose generalmente subproductos con restos *N*-OEt y *N*-Et.³⁵ La formación de este tipo de subproductos puede evitarse empleando como agente oxo-aceptor PPh_3 , que genera como subproducto $\text{O}=\text{PPh}_3$, el cual no es electrofílico. Sin embargo, la utilización de PPh_3 requiere el empleo de condiciones drásticas de reacción y debe llevarse a cabo en un disolvente de elevada toxicidad como es el *o*-diclorobenceno.³⁶

En este campo, nuestro grupo de investigación ha desarrollado la versión catalítica de la ciclación reductora de Cadogan de compuestos nitroaromáticos empleando el complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ como catalizador.³⁷ La desoxigenación de diferentes *o*-nitrobifenilos con PPh_3 , llevada a cabo en tolueno a reflujo,

³³R. Aguado, J. Escribano, M. R. Pedrosa, A. De Cian, R. Sanz, F. J. Arnáiz, *Polyhedron* **2007**, 26, 3842.

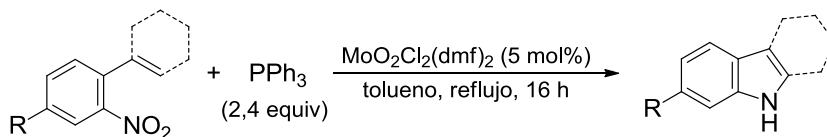
³⁴(a) J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4381. (b) R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3604.

³⁵H. Majgier-Baranowska, J. D. Williams, B. Li, N. P. Peet, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4785.

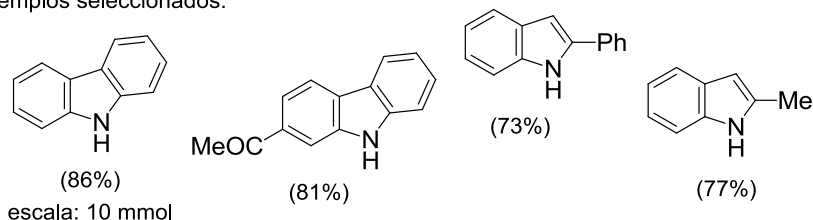
³⁶A. W. Freeman, M. Urvoy, M. E. Criswell, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5014.

³⁷R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnáiz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 713.

conduce a la formación de los correspondientes carbazoles. Del mismo modo, esta reacción proporciona los indoles 2-sustituídos cuando se parte de derivados de *o*-nitroestireno (Esquema A.10).

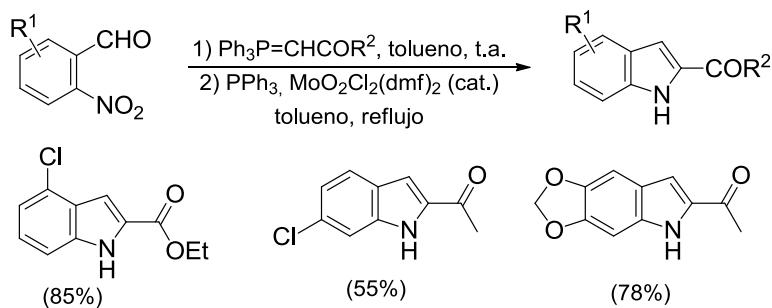


Ejemplos seleccionados:



Esquema A.10

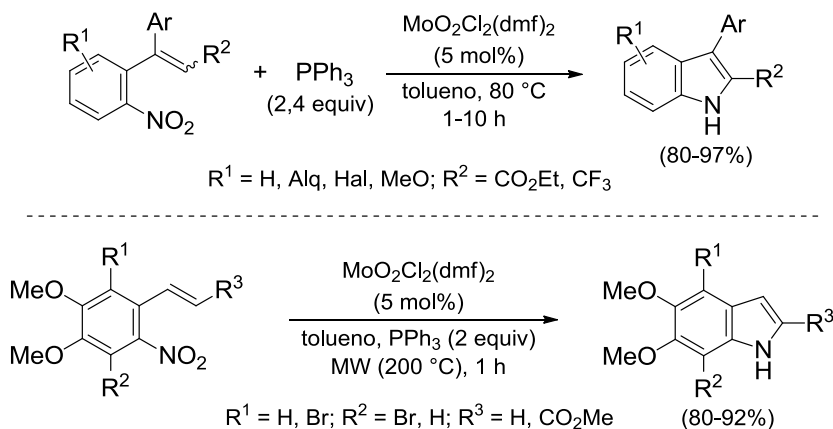
Además, nuestro grupo de investigación también ha puesto a punto un procedimiento “*one pot*” para la síntesis de 2-acilindoles y 2-alcoxycarbonilindoles a partir de 2-nitrobenzaldehídos (Esquema A.11). Este proceso implica una primera reacción de Wittig, seguida de la adición de trifetilfosfina y una cantidad catalítica del complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, para dar lugar a los correspondientes derivados indólicos 2-sustituídos con buenos rendimientos.³⁷



Esquema A.11

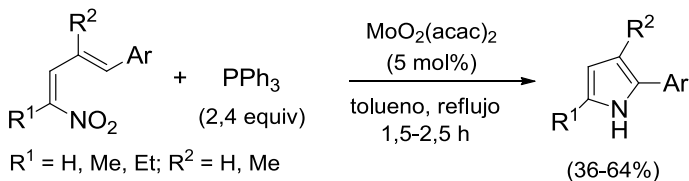
Esta metodología se ha empleado por otros autores para llevar a cabo la preparación de diferentes heterociclos nitrogenados, entre los que se incluyen 3-aryl-2-trifluorometil y 3-aryl-2-etoxicarbonil indoles con rendimientos

prácticamente cuantitativos,³⁸ y otros derivados indólicos funcionalizados tales como los bromo-5,6-dimetoxiindoles (Esquema A.12).³⁹



Esquema A.12

Esta estrategia también ha sido empleada para la síntesis de otro tipo de heterociclos como los pirroles a partir de la ciclación reductora de nitrodienos.⁴⁰ Aunque los rendimientos obtenidos con este método son moderados, suponen un incremento significativo en comparación con la reacción no catalítica, la cual proporciona rendimientos muy bajos (12–14%), empleando $\text{P}(\text{OEt})_3$ o PPh_3 como aceptores de oxígeno (Esquema A.13).



Esquema A.13

Beifuss y col. también han extendido la aplicación del sistema catalítico desarrollado por nuestro grupo a la ciclación reductora de otros compuestos nitroaromáticos, tales como alil *o*-nitro(tio)éteres y (*o*-nitrobenzideno)anilinas, obteniéndose las correspondientes 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinas o benzotiacinas⁴¹ y 2-*aril*-2*H*-indazoles,⁴² respectivamente (Esquema A.14). De

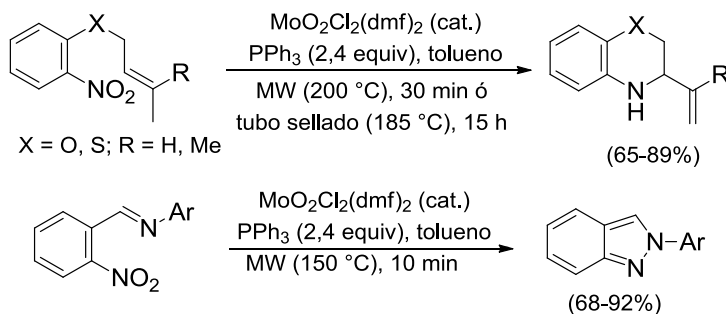
³⁸(a) Y. Yamamoto, S. Yamada, H. Nishiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 701. (b) Y. Yamamoto, E. Ohkubo, M. Shibuya, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1747.

³⁹P. B. Huleatt, J. Lau, S. Chua, Y. L. Tan, H. A. Duong, C. L. L. Chai, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1339.

⁴⁰S. Karimi, S. Ma, Y. Liu, K. Ramig, E. M. Greer, K. Kwon, W. F. Berkowitz, G. Subramaniam, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2223.

⁴¹C. C. Malakar, E. Merisor, J. Conrad, U. Beifuss, *Synlett* **2010**, 1766.

nuevo, estos autores han observado que la reacción no catalizada empleando $P(OEt)_3$ transcurre con peores rendimientos y selectividades. Cabe destacar que estos autores también han descrito el empleo de calentamiento por microondas como alternativa a las condiciones de reflujo convencionales, reduciéndose drásticamente el tiempo de reacción a 10–30 minutos.



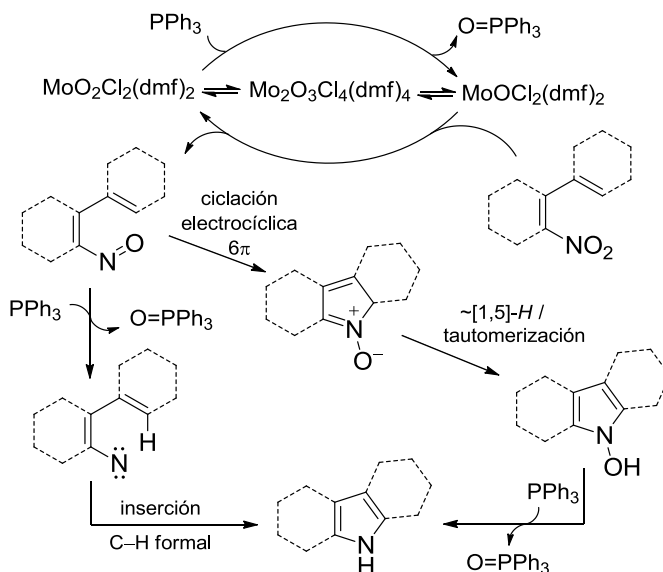
Esquema A.14

En cuanto al mecanismo de estas reacciones de ciclación reductora catalizada por complejos de diclorodioxomolibdeno(VI), se ha propuesto un ciclo catalítico similar al planteado anteriormente para la desoxigenación de *N*-óxidos (véase Esquema A.9). Inicialmente, la reducción catalítica de los compuestos nitroaromáticos conduciría, en este caso, a los correspondientes nitroso derivados. En cuanto a las especies catalíticas implicadas, esta desoxigenación podría llevarse a cabo por parte de los complejos de oxomolibdeno(IV) formados en la reducción inicial del catalizador de dioxomolibdeno(VI) o, alternativamente, sería la especie dinuclear de μ -oxomolibdeno(V), generada por la comproporción de las especies de Mo(IV) y Mo(VI), la responsable de producir dicha desoxigenación (Esquema A.15).³⁷

A partir de este intermedio nitroso se proponen dos caminos de reacción. El primero de ellos implica su posterior desoxigenación con el segundo equivalente de PPh_3 , generándose el correspondiente nitreno, el cual podría experimentar una inserción formal C–H dando lugar al correspondiente heterociclo nitrogenado. Este segundo paso de reducción también podría tener lugar en ausencia de catalizador. Alternativamente, el intermedio nitroso podría evolucionar a través de una ciclación electrocíclica de 5 átomos y 6 electrones π (de tipo nitroso-eno) generando una nitrona, la cual conduciría al *N*-hidroxiderivado mediante tautomerización por desplazamiento 1,5 de hidrógeno. La reducción final de este intermedio con un segundo equivalente de

⁴²A. H. Moustafa, C. C. Malakar, N. Aljaar, E. Merisor, J. Conrad, U. Beifuss, *Synlett* **2013**, 24, 1573.

PPh_3 generaría el correspondiente heterociclo nitrogenado. Ambos mecanismos se encuentran avalados por diferentes estudios, según las condiciones de reacción y los sustratos empleados.^{42,43}



Esquema A.15

Por otra parte, la desoxigenación de epóxidos es una estrategia útil, aunque poco desarrollada, para la síntesis estereoselectiva de alquenos. La mayoría de los procesos descritos en la literatura se encuentran catalizados por complejos de oxorenio,⁴⁴ existiendo tan solo un ejemplo concreto catalizado por $[\text{MoO}_2]^{2+}$ para la desoxigenación del óxido de estireno que transcurre con un rendimiento muy bajo.⁴⁵ Sin embargo, en 2016 Asako, Takai y col. describieron la desoxigenación estereoespecífica de epóxidos catalizada por MoO_2Cl_2 empleando fosfinas como agentes reductores (Esquema A.16).⁴⁶ Es importante destacar que la estereoselectividad del proceso puede ser controlada en función de la naturaleza de la fosfina empleada, de manera que las reacciones con 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) transcurren con retención de la estereoquímica, mientras que si se emplea PPh_3 como reductor tiene lugar la inversión de la configuración. Además, esta reacción transcurre de manera quimioselectiva

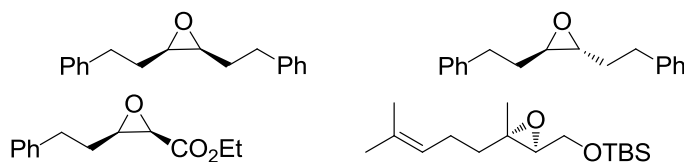
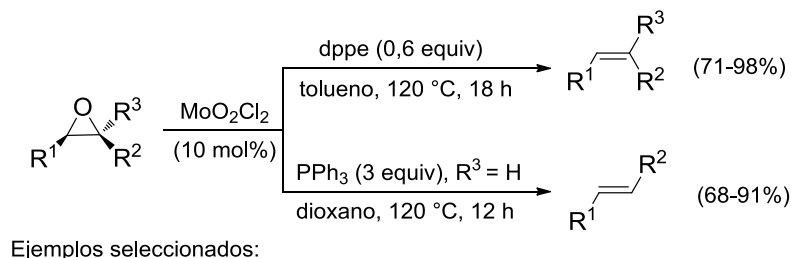
⁴³(a) I. W. Davies, V. A. Guner, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 743. (b) E. Merisor, J. Conrad, I. Klaiber, S. Mika, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3353.

⁴⁴Por ejemplo, ver: (a) Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *103*, 87. (b) T. Nakagiri, M. Murai, T. Takai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3346.

⁴⁵L. Hills, R. Moyano, F. Montilla, A. Pastor, A. Galindo, E. Álvarez, F. Marchetti, C. Pettinari, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3352.

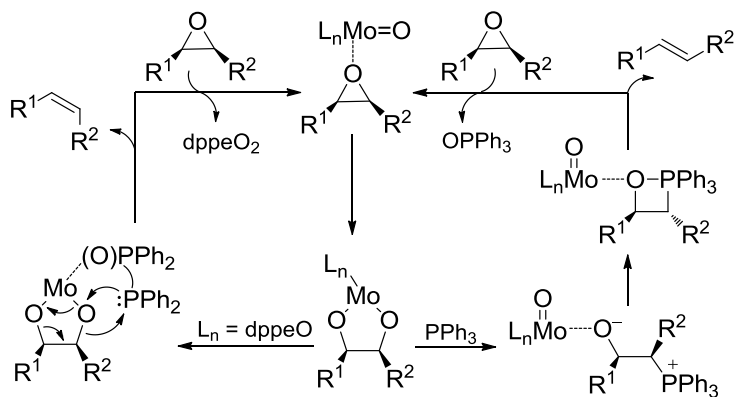
⁴⁶S. Asako, T. Sakae, M. Murai, K. Takai, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3966.

frente a grupos éster, cetona, nitrilo, alqueno o alcoholes, sin que se vea afectada la estereoselectividad del proceso. Sin embargo, la presencia de otros grupos funcionales, tales como ácidos carboxílicos, aldehídos o fenoles, afecta negativamente la estereoselectividad. Los rendimientos obtenidos son generalmente altos cuando se emplea dppe como reductor de epóxidos di- y tri-sustituídos. Sin embargo, cuando el agente reductor utilizado es PPh_3 el alcance de la reacción es más limitado y los rendimientos peores, salvo para el caso de epóxidos *cis*-disustituídos.



Esquema A.16

En la propuesta mecanística que hacen estos autores, sugieren la formación de un intermedio pinacolato (molibdena-2,5-dioxolano) formado por la reacción de las especies reducidas de Mo(IV) con el epóxido (Esquema A.17). La retención de la configuración observada al emplear dppe se debería a la formación de otro intermedio en el cual el monóxido de dppe actuaría como aceptor de oxígeno. Por el contrario, la inversión de la configuración sería debida al ataque intramolecular de la PPh_3 sobre el complejo pinacolato generándose un intermedio oxafosfetano que produciría la olefina con inversión de la estereoquímica.



Esquema A.17

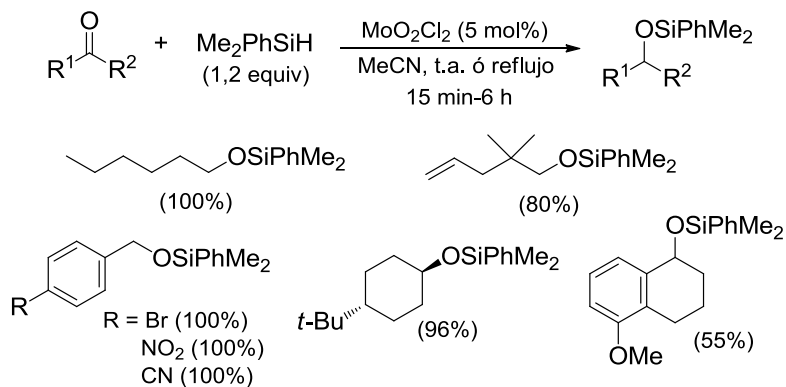
C.2. DESOXIGENACIÓN E HIDROSILILACIÓN EMPLEANDO SILANOS

Teniendo en consideración los trabajos pioneros de Toste y col. para la hidrosililación de aldehídos y cetonas con Me_2PhSiH empleando complejos de dioxorenio(V) como catalizadores,⁴⁷ Royo y col. han descrito este tipo de reactividad con complejos de dioxomolibdeno(VI), la cual implica la conversión de una especie metálica oxidante $\text{M}=\text{O}$ a otra especie potencialmente reductora $\text{H}-\text{M}-\text{OSiR}_3$.⁴⁸ Estos autores encontraron que el MoO_2Cl_2 cataliza la hidrosililación de compuestos carbonílicos con Me_2PhSiH generándose los correspondientes dimetilfenilsilil éteres (Esquema A.18). Empleando como disolvente MeCN se puede acceder a los correspondientes éteres sililados con elevados rendimientos, llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente cuando se emplean aldehídos y a reflujo en el caso de partir de cetonas. Estos mismos autores han descrito un proceso análogo para llevar a cabo la hidrosililación de iminas con PhSiH_3 empleando el mismo catalizador de molibdeno.⁴⁹

⁴⁷J. J. Kennedy-Smith, K. A. Nolin, H. P. Gunterman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4056.

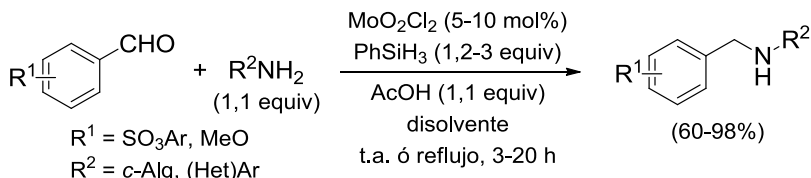
⁴⁸(a) A. C. Fernandes, R. Fernandes, C. C. Romão, B. Royo, *Chem. Commun.* **2005**, 213. (b) P. M. Reis, C. C. Romão, B. Royo, *Dalton Trans.* **2006**, 1842.

⁴⁹A. C. Fernandes, C. C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8881.



Esquema A.18

Posteriormente, Smith y col. han desarrollado un proceso de aminación reductora directa de benzaldehídos, tanto ricos como deficientes en electrones, con una variedad de aminas empleando PhSiH₃ como agente reductor y MoO₂Cl₂ como catalizador en diferentes disolventes orgánicos (MeOH, EtOH, dioxano y CH₂Cl₂-THF) sin requerirse condiciones anhidras (Esquema A.19).⁵⁰



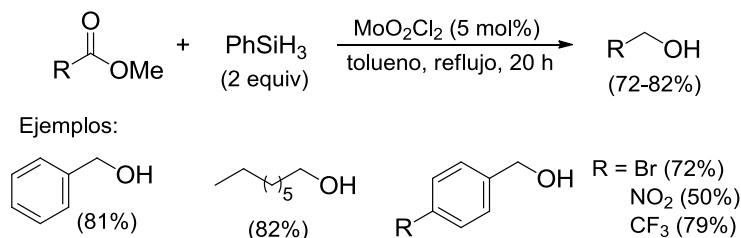
Esquema A.19

Fernandes y Romão habían descrito previamente reacciones de hidrosililación similares para reducir ésteres⁵¹ y amidas,⁵² con PhSiH₃ en presencia de cantidades catalíticas de MoO₂Cl₂. Además, es posible sustituir el PhSiH₃ por polimetilhidrosiloxano (PMHS) haciendo el proceso más sostenible. Empleando este método es posible reducir ésteres tanto aromáticos como alifáticos a sus correspondientes alcoholes con buenos rendimientos (Esquemas A.20). Por su parte, amidas secundarias y amidas terciarias impedidas son reducidas a sus correspondientes aminas; esta reacción se explicará con más detalle en el *Capítulo 1*.⁵²

⁵⁰C. A. Smith, L. E. Cross, K. Hughes, R. E. Davis, D. B. Judd, A. Merritt, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4906.

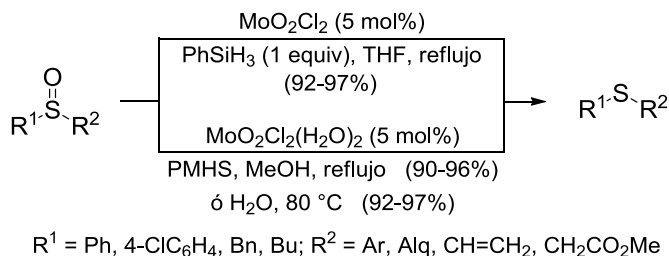
⁵¹A. C. Fernandes, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 96.

⁵²A. C. Fernandes, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 272, 60.



Esquema A.20

Estos mismos investigadores también han descrito el empleo de este sistema $\text{MoO}_2\text{Cl}_2/\text{PhSiH}_3$ para reducir sulfóxidos funcionalizados a sus correspondientes sulfuros con rendimientos elevados (Esquemas A.21).⁵³ También proponen un protocolo alternativo más sostenible empleando agua como disolvente, PMHS como agente reductor y el acuocomplejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ como catalizador. Este proceso también se puede emplear para la reducción de *N*-óxidos de picolina, tal como se describirá en el *Capítulo 2*.

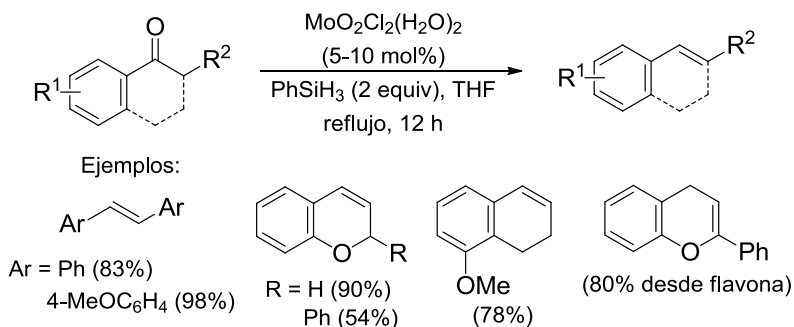


Esquema A.21

En 2015, Fernandes y col. describieron la desoxigenación selectiva de arilcetonas a las correspondientes olefinas empleando $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2/\text{PhSiH}_3$, lo que permite acceder a alquenos con excelente rendimiento sin necesidad de atmósfera inerte ni de disolventes anhidros (Esquema A.22).⁵⁴ Sin embargo, bajo estas condiciones no es posible llevar a cabo la desoxigenación de cetonas no arílicas tales como ciclohexanona o β -tetralona.

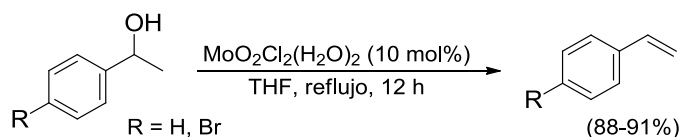
⁵³A. C. Fernandes, C. C. Romão, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9650.

⁵⁴T. A. Fernandes, A. C. Fernandes, *ChemCatChem* **2015**, 7, 3503.



Esquema A.22

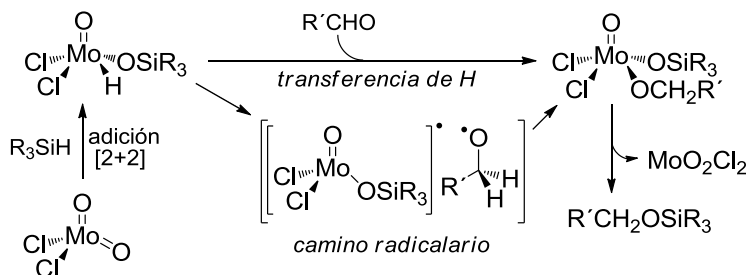
De igual modo, este complejo de molibdeno(VI) es capaz de catalizar la deshidratación de alcoholes bencílicos (Esquema A.23).⁵⁴ Esta reactividad sugiere que la hidrosililación de las cetonas genera inicialmente un alcohol intermedio que, tras su deshidratación, forma el alqueno correspondiente.



Esquema A.23

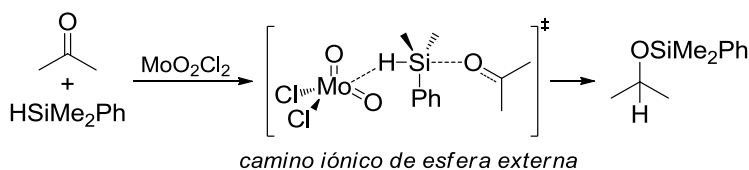
Varios autores han realizado diferentes estudios con cálculos DFT para intentar esclarecer el mecanismo involucrado en estas reacciones de hidrosililación catalizadas por MoO_2Cl_2 , proponiéndose los dos caminos de reacción mostrados en el Esquema A.24.⁵⁵ Tanto Calhorda como Strassner llegaron a la conclusión de que el mecanismo cinética y termodinámicamente más favorable para la activación del enlace Si-H sería una adición [2+2] al doble enlace Mo=O, conduciendo a la formación de una especie hidruro $\text{Mo}(\text{O})\text{H}(\text{OSiR}_3)_2\text{Cl}_2$. Esta propuesta estaría avalada por la obtención, en ausencia de grupos carbonilo, del complejo $\text{Mo}(\text{O})(\text{OSiR}_3)_2\text{Cl}_2$. Finalmente, tendría lugar la transferencia del átomo de hidrógeno desde el metal al carbono carbonílico y la posterior migración del grupo sililo al alcóxido generándose el silil éter. Sin embargo, cuando se emplea MeCN como disolvente, el camino más probable, postulado por Calhorda, implicaría un proceso radicalario. Esta propuesta se encuentra avalada por la inhibición o ralentización de la reacción cuando ésta se lleva a cabo en presencia de secuestradores de radicales.^{55a}

⁵⁵(a) P. J. Costa, C. C. Romão, A. C. Fernandes, B. Royo, P. M. Reis, M. J. Calhorda, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3934. (b) M. Drees, T. Strassner, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 10850. (c) X. Ning, J. Wang, H. J. Wei, *Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 4167. (d) Y. Wang, P. Gu, W. Wang, H. Wei, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 43.



Esquema A.24

Más recientemente, Wei y col. han propuesto un mecanismo iónico de esfera externa,^{55c} siendo la etapa clave del proceso el ataque nucleofílico del oxígeno del enlace C=O al átomo de silicio en un aducto η^1 -silano molibdeno y la consiguiente ruptura heterolítica del enlace Si-H. Finalmente, la abstracción del hidruro del enlace Mo-H conduciría a la formación del silil éter (Esquema A.25).

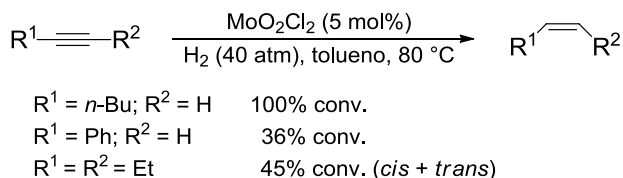


Esquema A.25

C.3. REDUCCIÓN EMPLEANDO HIDRÓGENO

La capacidad que presentan los complejos de alta valencia de oxomolibdeno(VI), así como los de renio(VII) y renio(V), para activar y catalizar algunas reacciones de reducción con H_2 ha sido estudiada por Royo y col. Estos autores, han observado que la reducción de alquinos a alquenos tiene lugar empleando 40 atm de presión de H_2 . Sin embargo, este proceso presenta un alcance muy limitado, obteniéndose únicamente una conversión elevada para el 1-hexino, mientras que no se ha conseguido obtener la reducción completa del fenilacetileno o de alquinos internos (Esquema A.26).⁵⁶

⁵⁶P. M. Reis, P. J. Costa, C. C. Romão, J. A. Fernandes, M. J. Calhorda, B. Royo, *Dalton Trans.* **2008**, 1727.

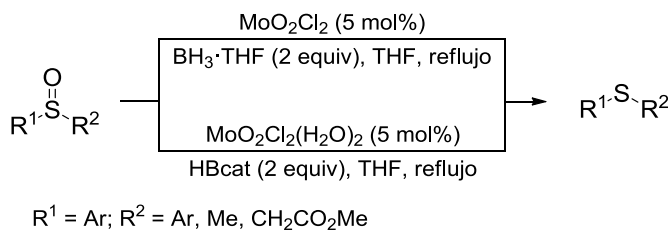


Esquema A.26

Por otra parte, el sistema $\text{MoO}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2$ también es capaz de desoxigenar eficientemente dibutil y metil fenil sulfóxido a los correspondientes sulfuros, a $120 \text{ }^\circ\text{C}$ y bajo 50 atm de presión de H_2 . Además, también es posible aplicar este sistema a la reducción de compuestos nitroaromáticos y *N*-óxidos de piridina, como se mostrará más adelante (*Capítulos 1 y 2*, respectivamente).⁵⁷

C.4. DESOXIGENACIÓN CON BORANOS Y TIOLES

También pueden emplearse compuestos con enlaces B–H para desoxigenar sulfóxidos bajo catálisis con MoO_2Cl_2 o $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$. Así, se han descrito como agentes reductores catecolborano (HBcat) o $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, junto con los complejos de dioxomolibdeno(VI), obteniéndose los correspondientes sulfuros con elevados rendimientos (Esquema A.27).⁵⁸



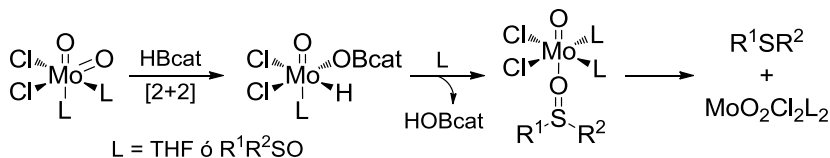
Esquema A.27

En la propuesta mecanística, avalada por cálculos DFT,⁵⁹ el complejo intermedio generado *in situ* $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{R}_2\text{SO})_2$ podría activar el enlace B–H de forma análoga la activación de enlaces Si–H en silanos (Esquema A.28). La coordinación de uno de los ligandos oxo del molibdeno al orbital vacío del boro generaría un complejo hidruro intermedio que, tras la eliminación de HOBcat, daría lugar a la especie reducida de Mo(IV) responsable de reducir al sulfóxido, regenerando así el catalizador.

⁵⁷P. M. Reis, B. Royo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 949.

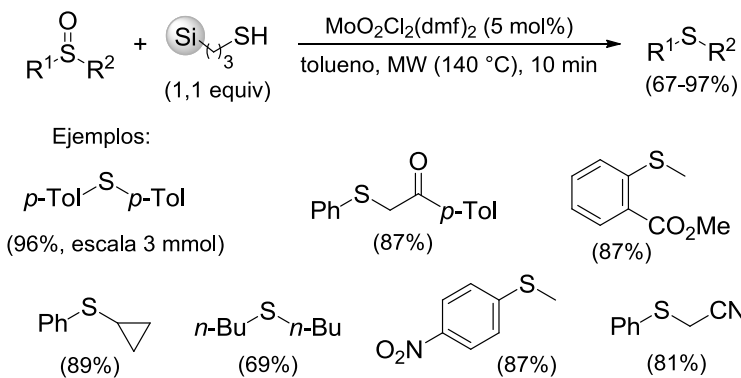
⁵⁸A. C. Fernandes, C. C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9176.

⁵⁹(a) M. J. Calhorda, P. J. Costa, *Dalton Trans.* **2009**, 8155. (b) L. Huang, H. Wei, *New J. Chem.* **2014**, 38, 5421.



Esquema A.28

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una metodología diferente para la desoxigenación de sulfóxidos, catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), empleando sílica gel funcionalizada con grupos 3-mercaptopropilo (MPS) como agente reductor heterogéneo bajo irradiación con microondas (Esquema A.29).⁶⁰ El catalizador empleado en este caso es el $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, aunque otros complejos de molibdeno(VI) también han demostrado ser efectivos. Un resultado similar se obtiene con el producto comercial QuadrasilTM.



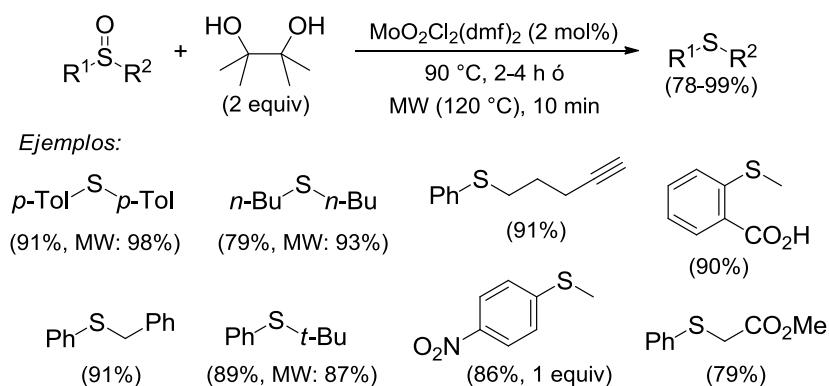
Esquema A.29

Esta reacción presenta un elevada quimioselectividad permitiendo la reducción de sulfóxidos que presentan grupos funcionales susceptibles de ser reducidos, conduciendo a la formación de los correspondientes sulfuros con elevados rendimientos. En este caso, se propone la formación de un complejo tiolato intermedio que, tras sufrir la eliminación reductora de un derivado de un ácido sulfénico heterogéneo, formaría la especie reductora de Mo(IV).

⁶⁰N. García, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, R. Sanz, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27083.

C.5. REDUCCIÓN EMPLEANDO GLICOLES

En nuestro grupo de investigación se ha descrito por primera vez el empleo de pinacol como un nuevo agente reductor medioambientalmente benigno para llevar a cabo la reducción selectiva y eficiente de sulfóxidos catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (Esquema A.30).⁶¹ Esta idea surgió a partir de un trabajo publicado por Baker y Thorn en 2009, en el que describieron la capacidad de los complejos dipinacolato de vanadio(V) para catalizar la ruptura oxidante aeróbica del 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol), poniendo de manifiesto que el pinacol es capaz de reducir un complejo oxovanadio(V) generando acetona y una nueva especie dinuclear de vanadio(III), $[\text{V}(\text{dipic})(\text{py})_2]_2(\mu\text{-O})$.⁶²



Esquema A.30

Esta metodología presenta una tolerancia muy amplia a la presencia de grupos funcionales potencialmente sensibles a la reducción, entre los que se incluyen halógenos, dobles y triples enlaces, nitrilo, ácido carboxílico y nitro. Además, el proceso se puede realizar a escala multigramo (50 mmol) y, cuando se emplea irradiación con microondas como método de calentamiento, los tiempos de reacción se reducen notablemente (de 2-4 horas a 5-10 minutos).

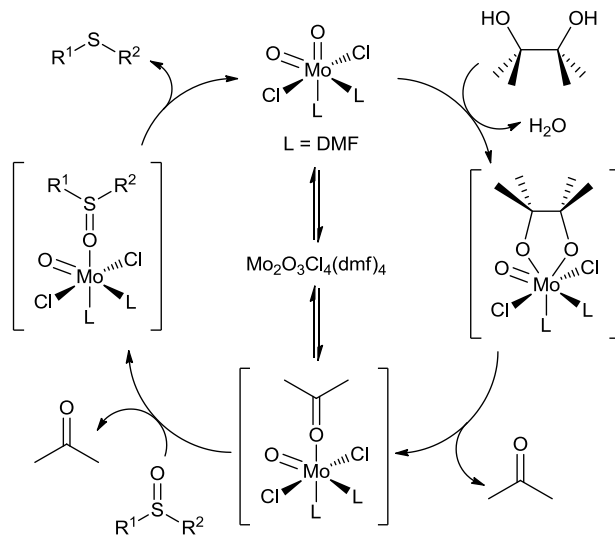
En el Esquema A.31 se muestra el ciclo catalítico propuesto para esta transformación. En primer lugar se formaría el complejo pinacolato $\text{Mo}(\text{pinacolato})\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ por reacción del $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ con una molécula de pinacol y generando una molécula de agua. La formación inicial del complejo pinacolato se encuentra avalada por estudios DFT realizados por Fristrup y col.⁶³ Posteriormente, la oxidación del ligando pinacolato por parte del centro

⁶¹N. García: Tesis doctoral, Universidad de Burgos, 2015.

⁶²S.K. Hanson, R.T. Baker, J.C. Gordon, B.L. Scott, A.D. Sutton, D.L. Thorn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 428.

⁶³D. Lupp, N. J. Christensen, J. R. Dethlefsen, P. Fristrup, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3435.

metálico de molibdeno(VI), conduciría a la formación de la especie de oxomolibdeno(IV) $\text{MoOCl}_2(\text{dmf})_2(\text{Me}_2\text{CO})$. La molécula de acetona, débilmente coordinada al centro metálico de este intermedio, sería desplazada inmediatamente por el sulfóxido generando el complejo $\text{MoOCl}_2(\text{dmf})_2(\text{R}^1\text{R}^2\text{SO})$. Esta especie inestable evolucionaría fácilmente hacia la reoxidación del metal, liberando el sulfuro y regenerando el catalizador inicial.

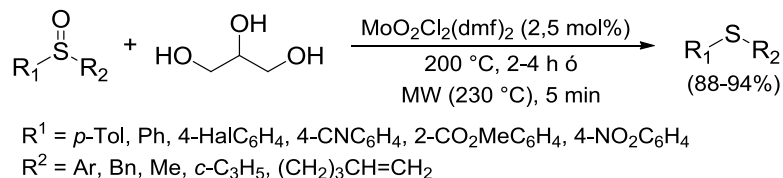


Esquema A.31

Este mecanismo se encuentra apoyado por el hecho de que se han podido aislar complejos dinucleares de oxomolibdeno(V) $\text{Mo}_2\text{O}_3\text{Cl}_4(\text{dmf})_4$, catalíticamente activos, por reacción de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ con un ligero exceso de pinacol, demostrándose la formación de especies de oxomolibdeno(IV) que comproporcionan con complejos de dioxomolibdeno(VI). Por lo tanto, el pinacol ha demostrado comportarse como un agente reductor medioambientalmente benigno, teniendo en cuenta que los únicos subproductos del proceso son acetona y agua.

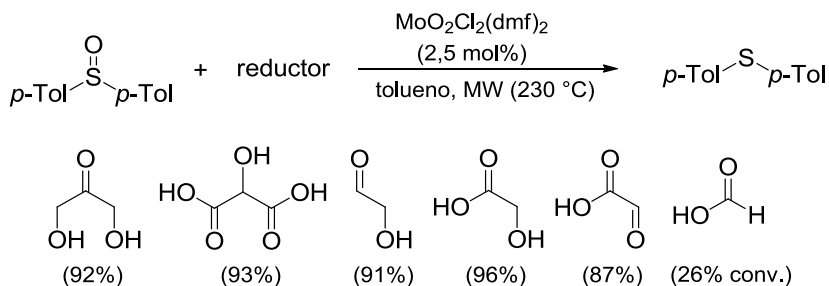
En este mismo campo, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto la desoxigenación de sulfóxidos, catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, empleando glicerol como disolvente y agente reductor. Este método, que puede emplearse a escala multigramo, presenta una excelente quimioselectividad, similar a la observada cuando se emplea pinacol como reductor, tanto para sulfóxidos diarílicos como para alquil aril sulfóxidos. La reacción se puede llevar a cabo empleando calentamiento convencional o por microondas, y el catalizador puede reutilizarse más de cinco veces sin perder apreciablemente su actividad

catalítica (Esquema A.32).⁶⁴ Cabe destacar que también es posible emplear como agente reductor en este proceso la glicerina cruda (que contiene únicamente un ~5-8% de glicerol), obtenida como subproducto en la producción de biodiesel. El empleo de un equivalente de glicerol permite la reducción de hasta 6 equivalentes de sulfóxido, sugiriendo que sus productos de oxidación son, en ese caso, CO₂ y ácido fórmico.



Esquema A.32

Además, se ha comprobado que una variedad de productos que, previsiblemente, se forman en la oxidación de glicerol también se comportan como reductores en esta reacción de desoxigenación catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), tales como dihidroxiacetona, ácido tartrónico, glicolaldehído, ácido glicólico y ácido glioxílico (Esquema A.33). Estos resultados sugieren que estos productos se pueden formar como intermedios en la reacción con glicerol. Por el contrario, el ácido fórmico no sufre una oxidación significativa por parte del sulfóxido cuando se somete a las mismas condiciones de reacción siendo, probablemente, el subproducto mayoritario tras la reducción de un exceso de sulfóxido.



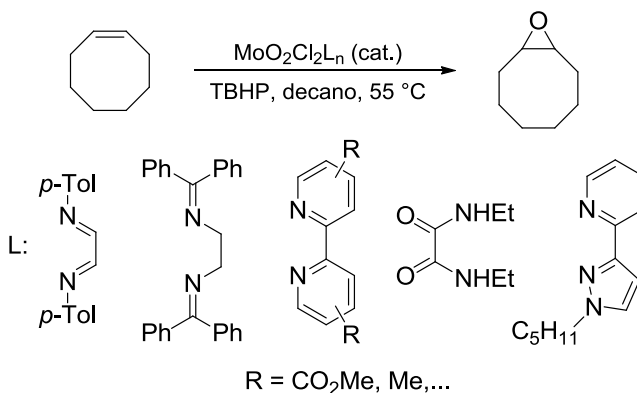
Esquema A.33

⁶⁴N. García, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, D. García, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, R. Sanz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 999.

C.6. OXIDACIÓN

Desde el desarrollo de los procesos Halcon y Arco de epoxidación de olefinas con hidroperóxidos catalizados por complejos de oxomolibdeno(VI),⁶⁵ se han ensayado una amplia variedad de complejos de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_n$ como catalizadores o precatalizadores para la epoxidación de alquenos empleando, habitualmente, *t*-BuOOH (TBHP) como oxidante estequiométrico.

Generalmente estos complejos muestran una gran actividad catalítica debido a su acidez de Lewis. Sin embargo, estos procesos muestran una baja selectividad con olefinas sensibles, obteniéndose únicamente buenos resultados, en cuanto a actividad y selectividad, con sustratos sencillos como *cis*-cicloocteno o β -metilestireno. En el Esquema A.34 también se muestra una selección de los ligandos que presentan los complejos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_n$ estudiados en estas reacciones.⁶⁶



Esquema A.34

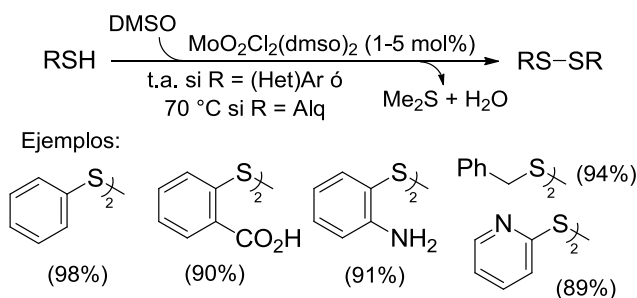
Además, en este campo se han realizado muchos esfuerzos en la epoxidación asimétrica de olefinas empleando complejos de dioxomolibdeno(VI) que presentan como ligandos diferentes bases de Lewis

⁶⁵Para una selección de revisiones, ver: (a) F. E. Kühn, J. Zhao, W. A. Herrmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3469. (b) F. E. Kühn, A. M. Santos, M. Abrantes, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2455. (c) K. R. Jain, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 556.

⁶⁶(a) A. A. Valente, J. Moreira, A. D. Lopes, M. Pillinger, C. D. Nunes, C. C. Romão, F. E. Kühn, I. S. Gonçalves, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 308. (b) Z. Petrovski, M. Pillinger, A. A. Valente, I. S. Gonçalves, A. Hazell, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *227*, 67. (c) A. Günyar, D. Betz, M. Drees, E. Herdtweck, F. E. Kühn, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *331*, 117. (d) T. R. Amarante, P. Neves, F. A. Almeida-Paz, A. A. Valente, M. Pillinger, I. S. Gonçalves, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 6059. (e) T. S. M. Oliveira, A. C. Gomes, A. D. Lopes, J. P. Lourenco, F. A. Almeida-Paz, M. Pillinger, I. S. Gonçalves, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 14139.

quirales.⁶⁷ Sin embargo, en la mayoría de los ejemplos descritos, únicamente se obtienen elevados excesos enantioméricos a muy bajas conversiones, probablemente debido a la debilidad de la coordinación de estos ligandos quirales al centro metálico.

Por otra parte, la oxidación de tioles a disulfuros es una transformación útil que puede ser promovida por gran variedad de agentes oxidantes. En este campo, nuestro grupo ha desarrollado un método sencillo y selectivo que emplea DMSO como oxidante bajo catálisis con $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ (Esquema A.35).⁶⁸ Esta reacción tiene lugar a temperatura ambiente con rendimientos prácticamente cuantitativos empleando tioles aromáticos, mientras que el empleo de tioles alquílicos requiere una temperatura más alta (70 °C).



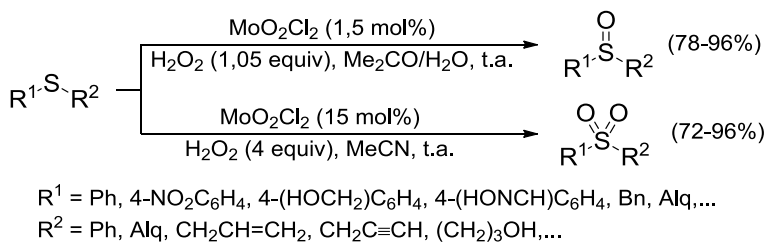
Esquema A.35

Por otro lado, Chand y col. han descrito la oxidación selectiva con H_2O_2 , catalizada por MoO_2Cl_2 , de sulfuros a sulfóxidos o sulfonas, en función de la cantidad de agente oxidante empleado (Esquema A.36).⁶⁹ Esta reacción tolera la presencia de grupos funcionales tales como bromo, nitro, alqueno, alquino, alcohol, aldehído, éster e incluso oxima.

⁶⁷Por ejemplo, ver: (a) Z. Petrovski, M. Pillinger, A. A. Valente, I. S. Gonçalves, A. Hazell, C. C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 227, 67. (b) S. Gago, J. E. Rodríguez-Borges, C. Teixeira, A. M. Santos, J. Zhao, M. Pillinger, C. D. Nunes, Z. Petrovski, T. M. Santos, F. E. Kühn, C. C. Romão, I. S. Gonçalves, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 236, 1.

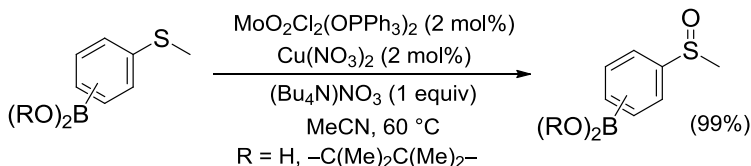
⁶⁸R. Sanz, R. Aguado, M. R. Pedrosa, F. J. Arnáiz, *Synthesis* **2002**, 856.

⁶⁹K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4573.



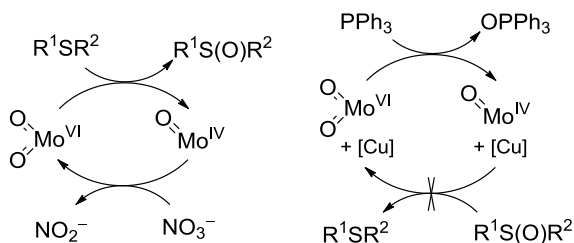
Esquema A.36

Considerando la importancia que presenta la oxidación quimioselectiva de sulfuros en presencia de ácidos o ésteres borónicos, Gozin y col. han descrito la sulfoxidación de ácidos y ésteres tioarilborónicos empleando nitrato de tetrabutilamonio como oxidante y el sistema catalítico $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2/\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (Esquema A.37).⁷⁰



Esquema A.37

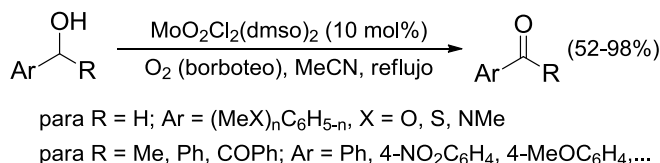
Los análisis por RMN realizados indican que el tioéter es oxidado por el nitrato generándose nitrito (Esquema A.38, izda.). En algunos casos, la transformación sufre una importante mejora en presencia de sales de cobre, las cuales inhibirían el proceso competitivo de unión del sulfóxido al centro metálico de molibdeno(IV). Esta inhibición ha sido demostrada por la imposibilidad de llevar a cabo la reducción del sulfóxido a sulfuro con PPh_3 en presencia de sales de cobre (Esquema A.38, dcha.).⁷⁰ Además, no se observa en ningún caso la sobreoxidación del sulfóxido hasta sulfona.



Esquema A.38

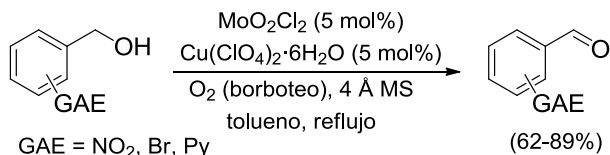
⁷⁰H. Marom, S. Antonov, Y. Popowski, M. Gozin, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5240.

Chand y Jeyakumar han descrito también la oxidación aeróbica selectiva de alcoholes bencílicos primarios ricos y alcoholes bencílicos secundarios a los correspondientes benzaldehídos y cetonas (Esquema A.39).⁷¹ La reacción se lleva a cabo en MeCN a reflujo con borboteo de oxígeno empleando $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ como catalizador.



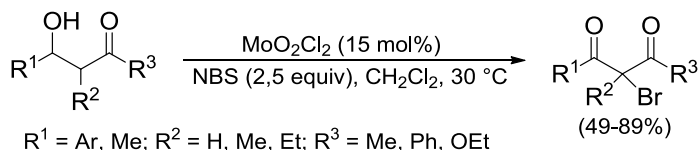
Esquema A.39

Los alcoholes bencílicos primarios deficientes en electrones pueden ser oxidados empleando un sistema catalítico Mo(VI)/Cu(II), solventándose de este modo la limitación que presenta el método anterior. En este proceso, las especies de Mo(IV) son reoxidadas por las de Cu(II), mientras que las especies de Cu(I) generadas serían oxidadas por el oxígeno (Esquema A.40).⁷²



Esquema A.40

Posteriormente, estos mismos autores han descrito el empleo de MoO_2Cl_2 como catalizador en la oxidación de β -hidroxicarbonilos a los correspondientes α -bromo 1,3-dicarbonilos con NBS (Esquema A.41).⁷³ Empleando un único equivalente de NBS el complejo de molibdeno es capaz también de llevar a cabo la bromación de 1,3-dicarbonilos.



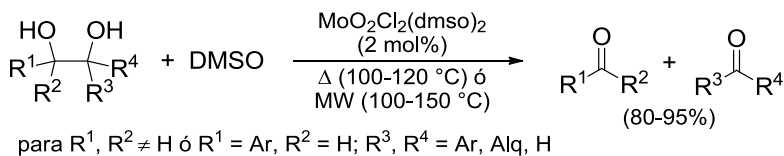
Esquema A.41

⁷¹K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 840.

⁷²K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Open Catal. J.* **2008**, *1*, 6.

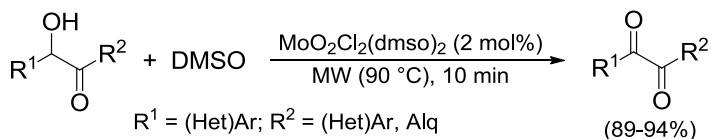
⁷³K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Synthesis* **2009**, 306.

Teniendo en cuenta que el pinacol es capaz de reducir sulfóxidos bajo catálisis con complejos de dioxomolibdeno(VI), nuestro grupo de investigación se planteó la posibilidad de que un sulfóxido simple, como el DMSO, podría comportarse como un nuevo agente oxidante sostenible en la ruptura oxidante de glicoles. De esta forma, hemos desarrollado un nuevo procedimiento para esta transformación empleando DMSO como disolvente y como reactivo, bajo catálisis con $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ (Esquema A.42).⁶¹



Esquema A.42

Con este método es posible romper una amplia variedad de 1,2-dioles en los que al menos uno de los grupos hidroxilo debe encontrarse activado, es decir, alcoholes bencílicos secundarios o alcoholes terciarios. En el caso de los alcoholes bencílicos secundarios no se observa en ningún caso la sobreoxidación a los correspondientes ácidos carboxílicos. Adicionalmente, con el sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}/\text{DMSO}$ también es posible oxidar selectivamente aciloínas a 1,2-dicetonas (Esquema A.43).



Esquema A.43

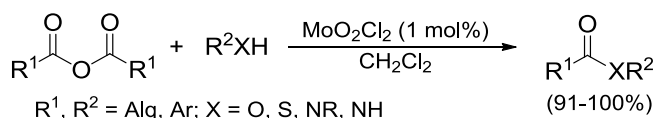
D. REACTIVIDAD AMBIFÍLICA DEL MoO_2Cl_2

D.1. COMPORTAMIENTO COMO ÁCIDO-BASE DE LEWIS (CARÁCTER ANFÓTERO DE $\text{Mo}=\text{O}$)

El carácter ácido de Lewis que presentan los complejos de dioxomolibdeno(VI) se debe a la carga parcial positiva que soporta el átomo de molibdeno en las entidades $\text{Mo}=\text{O}$ junto con la presencia de orbitales de baja energía desocupados. Por otra parte, la carga parcial negativa sobre el átomo de

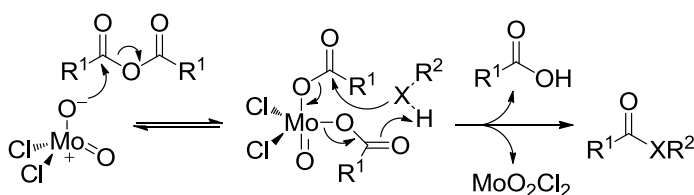
oxígeno y sus pares de electrones solitarios hacen que pueda comportarse como una base de Lewis. Por lo tanto, las unidades de Mo=O presentan una naturaleza potencialmente anfótera ($^+Mo-O^-$), siendo un ejemplo de catalizadores conjugados ácido-base de Lewis que presentan el elemento ácido y el básico conectados estereoelectrónicamente a través de monoconjugación (tipo B-1 según la clasificación de Ishihara).²⁹

En este campo, Chen y col. han descrito que el complejo MoO_2Cl_2 es el catalizador más activo, de entre los estudiados del grupo VIb, en la sustitución nucleofílica de grupos acilo en diversos anhídridos empleando una amplia variedad de alcoholes, aminas y tioles. Los correspondientes compuestos acilados se obtienen con buenos rendimientos (Esquema A.44).⁷⁴



Esquema A.44

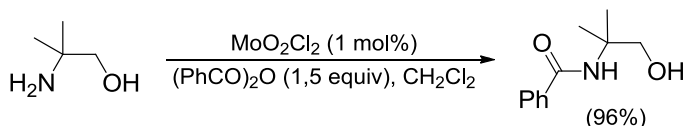
La actividad catalítica es debida al carácter anfótero de la entidad Mo=O, y los experimentos de control demostraron la participación de un intermedio dialcanoato de oxomolibdeno, formado por reacción de sustitución nucleofílica de un anhídrido con una unidad $^+Mo-O^-$ y posterior ataque del nucleófilo prótico (Esquema A.45).



Esquema A.45

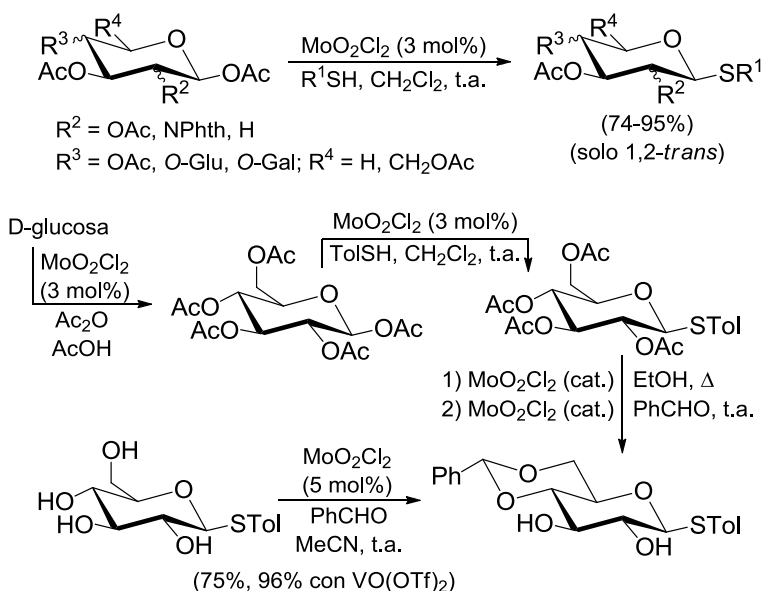
Bajo estas condiciones, ha sido posible realizar la acilación quimioselectiva del 2-amino-2-metil-1-propanol (Esquema A.46).

⁷⁴C-T. Chen, J.-H. Kuo, V. D. Pawar, Y. S. Munot, S.-S. Weng, C.-H. Ku, C.-Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1188.



Esquema A.46

Los mismos autores han descrito dos nuevos procedimientos quimioselectivos para llevar a cabo la acetilación⁷⁵ o la tioglicosilación⁷⁶ de monosacaras, haciendo uso de la capacidad anfótera que presenta la entidad M=O en los complejos de oxomolibdeno y oxovanadio. La tioglicosilación de glicósidos *O*-acetilados conduce a los correspondientes 1,2-*trans*-tioglicósidos con excelente diastereocontrol (Esquema A.47). Empleando D-glucosa como material de partida, han demostrado que el MoO₂Cl₂ es capaz de catalizar los cuatro pasos de la secuencia de peracetilación-tioglicosilación-desacetilación-formación de acetal, obteniéndose el producto final con un rendimiento global del ~75% sin que sea necesario llevar a cabo la purificación de ningún intermedio.



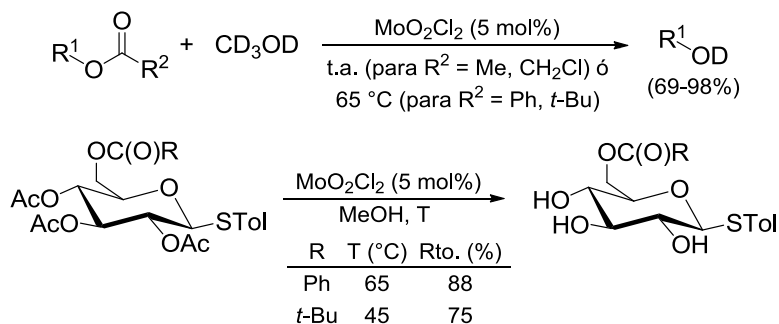
Esquema A.47

Chen y col. también han observado que el MoO₂Cl₂ presenta una actividad catalítica destacable para la desacetilación de ésteres en metanol. El proceso

⁷⁵C.-T. Chen, S.-S. Weng, J.-Q. Kao, C.-C. Lin, M.-D. Jan, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3343.

⁷⁶S.-S. Weng, Y.-D. Lin, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5633.

transcurre con elevada quimioselectividad con diferentes sustratos que presentan grupos éster o éter (Esquema A.48).⁷⁷ Aplicando esta metodología se ha realizado la desacetilación selectiva de monosacáridos peracetilados, incluso en presencia de grupos benzoato o pivalato, reaccionando prioritariamente los acetatos primarios frente a los secundarios.



Esquema A.48

En este mismo sentido, Abrantes y col. han descrito que varios complejos de dioxomolibdeno(VI), tales como MoO_2Cl_2 , $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ o $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bpy})$, son capaces de catalizar la hidrólisis de un fosfoéster, tal como el *p*-nitrofenilfosfato.⁷⁸

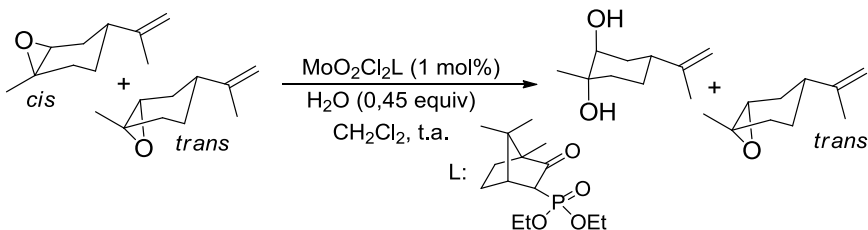
D.2. COMPORTAMIENTO COMO ÁCIDO DE LEWIS

Los complejos de dioxomolibdeno(VI), tal como el MoO_2Cl_2 , se encuentran coordinativamente insaturados y, por lo tanto, pueden ser considerados como ácidos de Lewis duros susceptibles de activar bases de Lewis duras. Por ejemplo, la apertura del anillo de epóxidos por tratamiento con agua o alcoholes es una transformación útil en Síntesis Orgánica que permite acceder a derivados de 1,2-dioles. Cole-Hamilton y col. describieron que el complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}$, que presenta un ligando neutro β -cetofosfonato derivado del alcanfor, cataliza el ataque selectivo del agua al óxido *cis*-limoneno. En este proceso se forma selectivamente el diol *trans*-diaxial, mientras que el isómero *trans* del óxido de limoneno permanece inalterado, permitiendo llevar a cabo la separación del óxido de *trans*-limoneno (Esquema A.49).⁷⁹

⁷⁷C.-Y. Liu, H.-L. Chen, C.-M. Ko, C.-T. Chen, *Tetrahedron* **2011**, 67, 872.

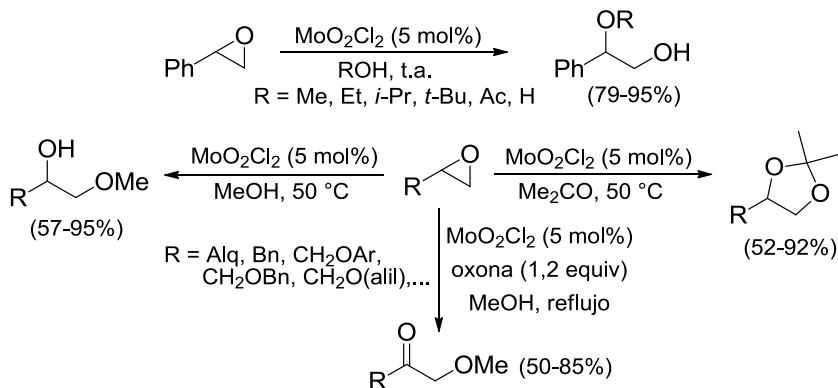
⁷⁸(a) C. M. Tomé, M. C. Oliveira, M. Pillinger, I. S. Gonçalves, M. Abrantes, M. Dalton *Trans.* **2013**, 42, 3901. (b) A. C. Gomes, M. Pillinger, P. Nunes, I. S. Gonçalves, M. Abrantes, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 760, 42.

⁷⁹L. Salles, A. F. Nixon, N. C. Russell, R. Clarke, P. Pogorzelec, D. J. Cole-Hamilton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1471.



Esquema A.49

De manera análoga, Chand y Jeyakumar han descrito la transformación de epóxidos a β -alcoialcoholes, acetónidos y α -alcoxicetonas empleando MoO_2Cl_2 como catalizador en condiciones suaves de reacción (Esquema A.50).⁸⁰ Estos procesos presentan una destacada quimioselectividad tolerando la presencia de grupos funcionales sensibles. El ataque nucleofílico tiene lugar en la posición β en epóxidos asimétricos, a excepción del óxido de estireno, que sufre metanólisis formando 2-metoxifeniletanol. La conversión de los epóxidos en acetónidos también tiene lugar eficientemente en acetona a 50 °C. Además, es posible obtener α -alcoxicetonas a partir de epóxidos añadiendo oxona al sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}/\text{MeOH}$. Según el mecanismo propuesto, la coordinación inicial del epóxido al MoO_2Cl_2 activaría al sustrato para favorecer el ataque nucleofílico posterior.



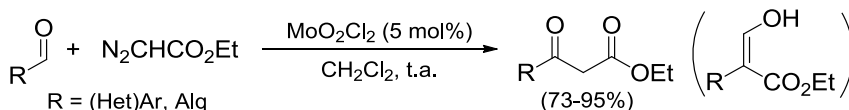
Esquema A.50

Estos mismos investigadores también han empleado MoO_2Cl_2 como catalizador en la síntesis de β -cetoésteres a partir de aldehídos y diazoacetato de etilo (Esquema A.51).⁸¹ En esta transformación no se ha detectado la formación de ésteres 2-aril-3-hidroxi-2-acrílicos. El aldehído sería activado por el ácido de

⁸⁰K. Jeyakumar, D. Chand, *Synthesis* **2008**, 807.

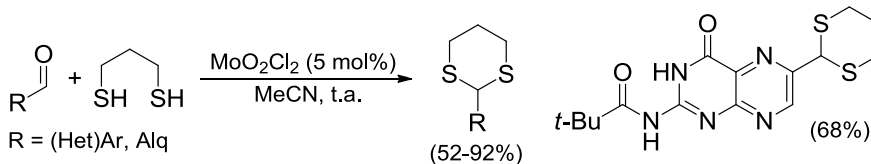
⁸¹K. Jeyakumar, D. Chand, *Synthesis* **2008**, 1685.

Lewis (MoO_2Cl_2) favoreciéndose el ataque nucleofílico del diazoacetato. Una posterior migración 1,2 de hidruro, junto con la pérdida de N_2 , conduciría a la formación del β -cetoéster. Es posible emplear aldehídos tanto alifáticos como aromáticos o heteroaromáticos, obteniéndose en todos los casos los correspondientes productos con elevados rendimientos.



Esquema A.51

Goswami y Maity han desarrollado un método sencillo para la tioacetalización de aldehídos alquílicos, aromáticos y heteroaromáticos en condiciones suaves. (Esquema A.52).⁸² Esta reacción se ha empleado para la obtención de tioacetales de pterina, siendo también efectiva cuando se emplean acetales en lugar de aldehídos. Estas tioacetalizaciones ya habían sido descritas con anterioridad por Roy y col. empleando $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$.⁸³



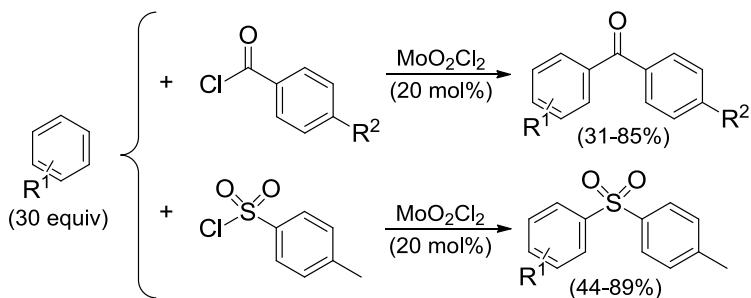
Esquema A.52

Por otra parte, Fernandes y col. han empleado el MoO_2Cl_2 como catalizador en reacciones de acilación y sulfonilación tipo Friedel-Crafts para la preparación de cetonas y sulfonas aromáticas, respectivamente (Esquema A.53).⁸⁴ Esta metodología permite emplear gran variedad de sustratos aromáticos tales como anisoles, tioanisoles, *p*-xileno, tolueno o tiofeno sin necesidad de añadir disolvente, obteniéndose rendimientos de moderados a buenos. Sin embargo, es necesario el empleo de gran cantidad de catalizador y el proceso transcurre con baja regioselectividad.

⁸²S. Goswami, A. C. Maity, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3092.

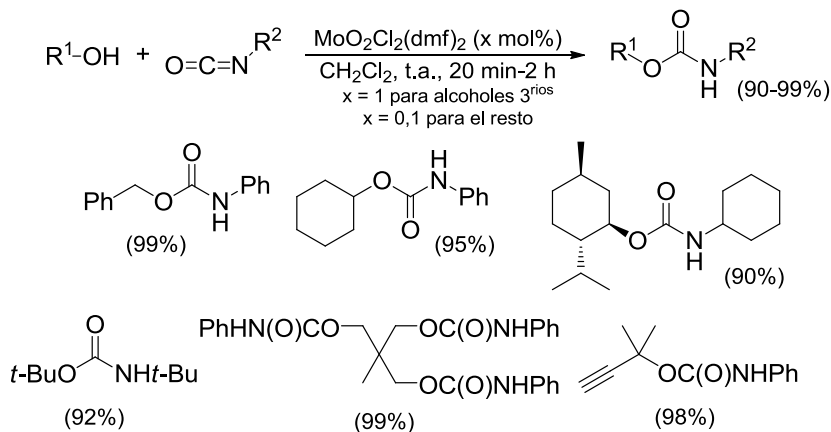
⁸³K. K. Rana, C. Guin, S. Jana, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8597.

⁸⁴R. G. de Noronha, A. C. Fernandes, C. C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1407.



Esquema A.53

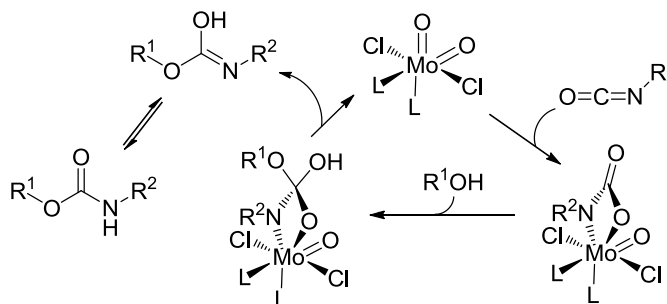
Por otro lado, Stock y Brückner han llevado a cabo la preparación de carbamatos a partir de alcoholes e isocianatos empleando una carga catalítica de tan solo 0,1 mol% de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (Esquema A.54).⁸⁵ Con este método se ha conseguido preparar una amplia variedad de carbamatos en tiempos cortos de reacción con rendimientos prácticamente cuantitativos. Cuando se emplean alcoholes terciarios es necesario un ligero aumento de la carga de catalizador y del tiempo de reacción. Dadas las condiciones suaves en las que transcurre la reacción es posible emplear sustratos polisustituídos. Además, dioles y oligoalcoholes dan lugar a monocarbamatos u oligocarbamatos por reacción con monoisocianatos.



Esquema A.54

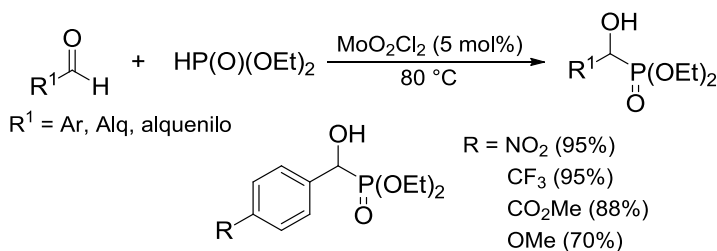
⁸⁵(a) C. Stock, R. Brückner, *Synlett* **2010**, 2429. (b) C. Stock, R. Brückner, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2309.

Es posible explicar la formación del carbamato considerando una cicloadición [2+2] inicial del isocianato a la unidad Mo=O formando un complejo molibda-1,3-oxazetidina. La posterior adición del alcohol al grupo C=O conduciría a un intermedio tetraédrico. Por último, este intermedio sufriría una ruptura a través de una cicloversión [2+2] regenerándose el catalizador y formándose el carbamato mediante tautomerización (Esquema A.55).



Esquema A.55

Fernandes y col. han empleado con éxito MoO_2Cl_2 como catalizador en la síntesis de α -hidroxifosfonatos mediante la hidrofosfonilación de aldehídos (Esquema A.56).⁸⁶ Este proceso presenta una elevada quimioselectividad frente a sustituyentes tales como nitro, trifluorometilo, éster o ciano, conduciendo a los correspondientes productos con buenos rendimientos sin necesidad de emplear disolvente. Cuando están presentes grupos electrón atractores los tiempos de reacción se reducen. Como se mostrará en el *Capítulo 1* (Apartado 1.3.2), este proceso también se puede aplicar a iminas para obtener los correspondientes α -aminofosfonatos.⁸⁷

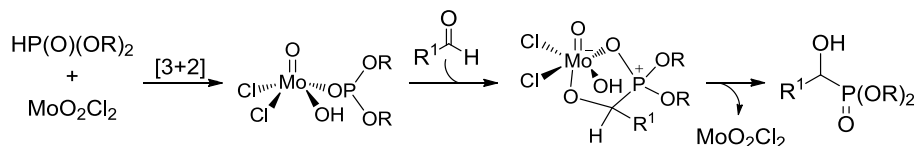


Esquema A.56

⁸⁶R. G. de Noronha, P. J. Costa, C. C. Romão, M. J. Calhorda, A. C. Fernandes, *Organometallics* **2009**, *28*, 6206.

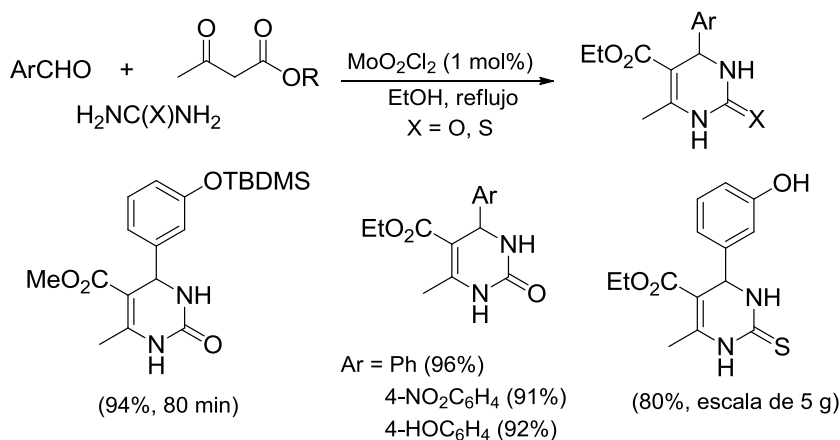
⁸⁷R. G. de Noronha, C. C. Romão, A. C. Fernandes, *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 337.

Según los estudios DFT realizados se propone un mecanismo en el cual, inicialmente, tendría lugar la coordinación de la unidad P=O al átomo de molibdeno y la transferencia del átomo de hidrógeno desde el enlace P–H a una entidad Mo=O. Este proceso se puede entender como una adición [3+2] formal de los átomos de hidrógeno y de oxígeno del fosfito HP(O)(OEt)₂ con el doble enlace oxo Mo=O. A continuación, el aldehído se enlazaría al metal dando lugar a la formación del enlace P–C. Finalmente, el átomo de hidrógeno sería transferido desde la entidad Mo–OH al producto final, regenerando así el catalizador (Esquema A.57).⁸⁸



Esquema A.57

Aprovechando el carácter ácido de Lewis del complejo MoO₂Cl₂, Babu y col. han desarrollado una estrategia eficiente para la preparación de 3,4-dihidropirimidin(tio)onas mediante la reacción de Biginelli (Esquema A.58).⁸⁹ La reacción tolera la presencia de grupos sensibles al medio ácido como silil éteres y transcurre en tiempos cortos con buenos rendimientos. También puede llevarse a cabo a escala multigramo requiriéndose una carga de catalizador menor.

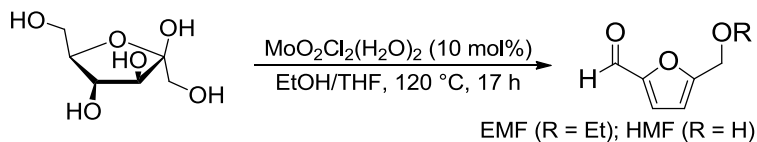


Esquema A.58

⁸⁸M. J. Calhorda, P. J. Costa, *J. Dalton Trans.* **2009**, 8155.

⁸⁹S. D. Guggilapu, S. K. Prajapati, A. Nagarsenkar, G. Lalita, G. M. N. Vegi, B. N. Babu, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 838.

Finalmente, en el campo de la producción sostenible de derivados químicos provenientes de la biomasa, Fernandes y col. han descrito la síntesis “one pot” de 5-etoximetilfurfural (EMF) y 5-hidroximetilfurfural (HMF) partiendo de una fuente renovable de hidrocarburos (Esquema A.59).⁹⁰ A partir de fructosa es posible preparar EMF y HMF con un rendimiento del 53-60% y del 75%, respectivamente.



Esquema A.59

⁹⁰J. G. Pereira, S. C. A. Sousa, A. C. Fernandes, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4516.

III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

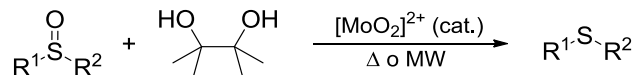
- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

CAPÍTULO 1. REACCIONES DE REDUCCIÓN DE NITROARENOS CON PINACOL CATALIZADAS POR $[\text{MoO}_2]^{2+}$

1.0. OBJETIVO

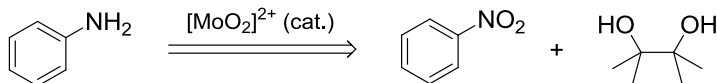
En nuestro grupo de investigación estamos interesados desde hace tiempo en el desarrollo de nuevas reacciones de transferencia de átomos de oxígeno, empleando complejos de dioxomolibdeno(VI) como catalizadores, y diversos agentes reductores/oxidantes estequiométricos, tales como fosfitos, fosfinas o dimetilsulfóxido.

Actualmente, esta línea de investigación se encuentra centrada en la búsqueda de especies reductoras medioambientalmente más benignas. En este sentido, nuestro grupo había descrito el empleo de pinacol como agente reductor de sulfóxidos empleando complejos de dioxomolibdeno(VI) (Esquema 1.1 y *Antecedentes Generales*, Apartado C.5, Esquema A.30).⁶¹



Esquema 1.1

Continuando con esta línea de trabajo, como primer objetivo de la presente Tesis Doctoral se planteó el estudio del potencial que presentan diversos glicoles, como el pinacol, para actuar como nuevos agentes oxoaceptores para llevar a cabo la reducción de compuestos nitroaromáticos a las correspondientes anilinas catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), atendiendo con especial interés a la quimioselectividad y eficacia del proceso (Esquema 1.2).



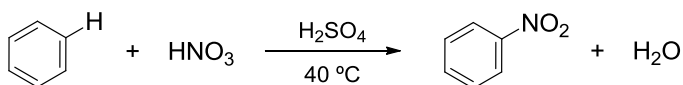
Esquema 1.2

Antes de exponer los resultados experimentales obtenidos, se comentarán brevemente algunas de las metodologías descritas en la bibliografía para llevar a cabo esta transformación.

1.1. REDUCCIÓN DE NITROARENOS A ANILINAS

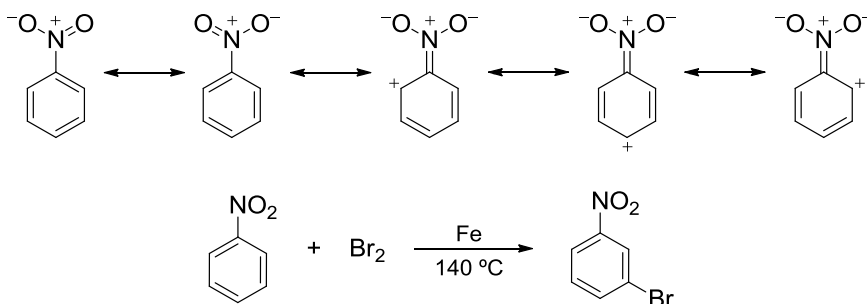
1.1.1. Introducción

Los compuestos nitroaromáticos son muy habituales en Síntesis Orgánica puesto que son los principales precursores de otros compuestos nitrogenados tan importantes como anilinas, amidas y heterociclos funcionalizados.⁹¹ Generalmente se obtienen por nitración de compuestos aromáticos con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico (HNO_3/H_2SO_4), en un proceso de sustitución electrofílica aromática que implica la generación del ion nitronio (NO_2^+) (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

Por otra parte, el grupo nitro también se emplea como grupo director en reacciones de sustitución electrofílica aromática, dirigiendo mayoritariamente el ataque a la posición *meta* debido a la fuerte desactivación que produce sobre el anillo como consecuencia de las formas resonantes que presentan los nitroarenos, mostradas en el Esquema 1.4. Un ejemplo habitual de este comportamiento es la bromación en posición *meta* respecto al grupo nitro empleando bromo en presencia de hierro (Esquema 1.4).⁹²



Esquema 1.4

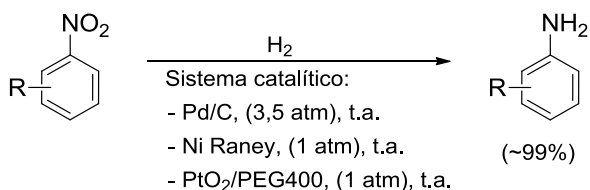
⁹¹(a) *Handbook of Reagents for Organic Synthesis; Oxidizing and Reducing Agents*, S. D. Burke, R. L. Danhauser (Eds.), Wiley, New York, **1999**, pág. 458. (b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.

⁹²J. R. Johnson, C. G. Gauerke, *Org. Synth.* **1928**, 8, 46.

1.1.2. Métodos de reducción de nitroarenos a anilinas

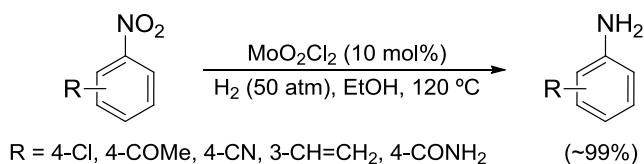
La principal aplicación de los compuestos nitroaromáticos en Síntesis Orgánica es su utilización como precursores de anilinas por reducción. Por lo tanto, existen descritos en la literatura numerosos procedimientos para llevar a cabo esta transformación.⁹³ La mayoría de ellos pueden agruparse, de manera general, en hidrogenación catalítica con H₂, transferencia catalítica de hidrógeno, transferencia de hidruros, reducción con metales, y otros métodos de reducción sin metales.⁹⁴

Existen innumerables sistemas catalíticos descritos para llevar a cabo procesos de hidrogenación catalítica con H₂, entre los que destacan aquellos que emplean catalizadores heterogéneos de metales de transición como Pd/C, Ni Raney, o PtO₂/PEG400 (Esquema 1.5).⁹⁵ Sin embargo, el principal inconveniente que presentan estos procesos es su limitada quimioselectividad frente a ciertos grupos potencialmente reducibles como, por ejemplo, las olefinas y los halogenuros.



Esquema 1.5

En este contexto, cabe reseñar la metodología descrita por Royo y Reis que emplea como catalizador para la hidrogenación el complejo de molibdeno MoO₂Cl₂ (Esquema 1.6; *Antecedentes Generales*, Apartado C.3).⁵⁷ Esta reacción transcurre con rendimientos casi cuantitativos y de manera quimioselectiva frente a grupos halógeno, carbonilo, nitrilo y olefinas. Sin embargo, es necesario el empleo de una presión relativamente elevada de H₂ (50 atm).



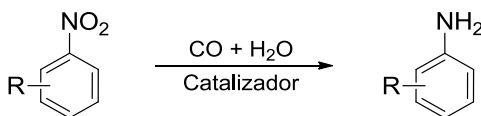
Esquema 1.6

⁹³A. M. Tafesh, J. Weiguny, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2035.

⁹⁴M. Orlandi, D. Brenna, R. Harms, S. Jost, M. Benaglia, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430.

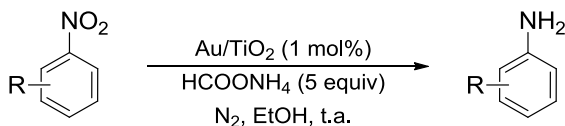
⁹⁵S. Chandrasekhar, S. J. Prakash, C. L. Rao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2196.

Aunque no tan ampliamente estudiados, también existen métodos de hidrogenación que emplean catalizadores homogéneos de diversos metales como Fe,⁹⁶ Ru,⁹⁷ o Pd.⁹⁸ Además, se han desarrollado otro tipo de reacciones denominadas “*Water-gas shift reactions*” catalizadas por Ru,⁹⁹ Rh,¹⁰⁰ Au,¹⁰¹ o Co¹⁰², que emplean como sistema reductor una mezcla de CO y agua. Sin embargo, se desconoce si realmente se genera H₂ en el medio de reacción o es el agua quien aporta los átomos de hidrógeno. No obstante, el principal inconveniente que presenta este último tipo de reacciones es el empleo de un gas de elevada toxicidad como es el monóxido de carbono (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

A diferencia de la hidrogenación convencional, los procesos de reducción catalítica mediante transferencia de hidrógeno no emplean hidrógeno molecular como fuente de átomos de hidrógeno y, por lo tanto, no requieren el uso de sistemas de alta presión. En estos procesos la fuente de hidrógeno proviene de diferentes reactivos tales como ácido fórmico, formiato amónico, isopropanol o hidracina. En este campo, a modo de ejemplo, Cao y col. han desarrollado un proceso catalítico para reducir nitroarenos con HCOONH₄ catalizado por nanopartículas de Au soportadas en TiO₂, que presenta altos rendimientos y quimioselectividad (Esquema 1.8).¹⁰³



Esquema 1.8

⁹⁶(a) R. Deshpande, A. Mahajan, M. Diwakar, P. Ozarde, R. Chaudhari, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4835. (b) G. Wienhofer, M. Baseda-Kruger, C. Ziebart, F. Westerhaus, W. Baumann, R. Jackstell, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9089.

⁹⁷A. A. Deshmukh, A. K. Prashar, A. K. Kinage, R. Kumar, R. Meijboom, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 12180.

⁹⁸X. Huang, Y. Wang, X. Liao, B. Shi, *Chem. Commun.* **2009**, 4687.

⁹⁹K. J. Nomura, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *95*, 203.

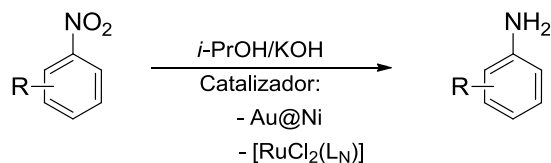
¹⁰⁰F. Ragani, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *105*, 145.

¹⁰¹(a) L. Liu, B. Qiao, Z. Chen, J. Zhang, Y. Deng, *Chem. Commun.* **2009**, 653. (b) L. He, L. Wang, H. Sun, J. Ni, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9538.

¹⁰²F. A. Westerhaus, I. Sorribes, G. Wienhöfer, K. Junge, M. Beller, *Synlett* **2015**, *26*, 313.

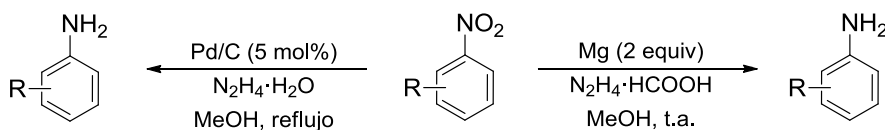
¹⁰³X. Lou, L. He, Y. Qian, Y. Liu, Y. Cao, K. Fan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 281.

De igual manera, existen descritos diversos ejemplos de reducción de nitroarenos con isopropanol, el cual actúa como fuente de hidrógeno, en presencia de una base como KOH y varios catalizadores como nanopartículas núcleo/carcasa de Au/Ni¹⁰⁴ o complejos de rutenio generados a partir de $[\{\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})\}_2]$ y diferentes ligandos nitrogenados (L_N)¹⁰⁵ (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

También existen varios ejemplos de reducción de nitrocompuestos empleando hidracina como agente reductor en presencia de metales, como Mg¹⁰⁶ o cantidades catalíticas de Pd/C¹⁰⁷ (Esquema 1.10). La principal desventaja de estos métodos es la elevada toxicidad que presenta la hidracina.



Esquema 1.10

Los compuestos de molibdeno también pueden catalizar procesos de transferencia de hidrógeno para la reducción de nitroarenos como lo demuestra la reacción catalizada por clústeres de Mo_3S_4 , y descrita por Beller y Llusar, la cual emplea el sistema $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ como agente reductor.¹⁰⁸ Además, recientemente estos mismos autores han empleado otro tipo de clúster de molibdeno como catalizador para llevar a cabo esta reducción mediante la transferencia de hidruros procedentes de silanos (Ph_2SiH_2)¹⁰⁹ (Esquema 1.11).

¹⁰⁴M. B. Gawande, H. Guo, A. K. Rath, P. S. Branco, Y. Chen, R. S. Varma, D.-L. Peng, *RSC Adv.* **2013**, 3, 1050.

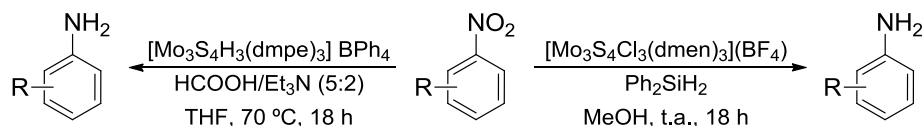
¹⁰⁵R. V. Jagadeesh, G. Wienhöfer, F. A. Westerhaus, A.-E. Surkus, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14375.

¹⁰⁶K. Abiraj, S. Gowda, D. C. Gowda, *Synth. React. Inorg. M.* **2002**, 32(8), 1409.

¹⁰⁷F. Li, B. Frett, H.-y. Li, *Synlett* **2014**, 25, 1403.

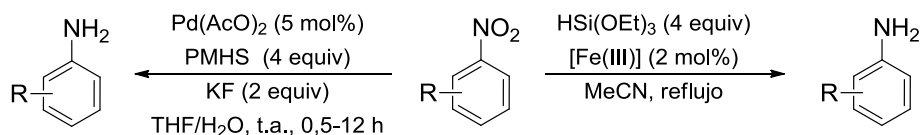
¹⁰⁸I. Sorribes, G. Wienhöfer, C. Vicent, K. Junge, R. Llusar, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7794.

¹⁰⁹E. Pedrajas, I. Sorribes, K. Junge, M. Beller, R. Llusar, *ChemCatChem* **2015**, 7, 2675.



Esquema 1.11

También existen descritas otras metodologías para reducir nitroarenos a las correspondientes anilinas empleando compuestos de silicio como fuentes de hidruros, tales como silanos o siloxanos (Esquema 1.12). Así, Maleczka y Rahaim han desarrollado un proceso catalizado por paladio que emplea como reductor polimetilhidrosiloxano (PMHS).¹¹⁰ Otra reducción que presenta elevada quimioselectividad, salvo para el grupo carbonilo, ha sido recientemente puesta a punto por Thomas y col. empleando el sistema hierro(III) amina-bis(fenolato)/HSi(OEt)₃ (Esquema 1.12).¹¹¹



Esquema 1.12

Otra fuente de hidruros ampliamente empleada para llevar a cabo la reducción de nitroarenos es el NaBH₄ en combinación con diferentes metales activantes, entre los que cabe destacar Zn,¹¹² Co¹¹³ y, especialmente, Ni.¹¹⁴ Además, también se ha desarrollado un sistema que no requiere la presencia de metales empleando carbono activo.¹¹⁵

Por otra parte, los procesos de reducción con metales se encuentran ampliamente desarrollados como demuestra la gran variedad de métodos que aparecen descritos en la bibliografía y que continúan siendo publicados. Estas reducciones implican el empleo de metales en bajos estados de oxidación como agentes reductores en combinación con diversas fuentes de protones. Sin embargo, todos estos procesos requieren la utilización de cantidades estequiométricas del correspondiente metal, siendo éste el principal inconveniente que presentan desde el punto de vista medioambiental.

¹¹⁰R. J. Rahaim, R. E. Maleczka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087.

¹¹¹K. Zhu, M. P. Shaver, S. P. Thomas, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3031.

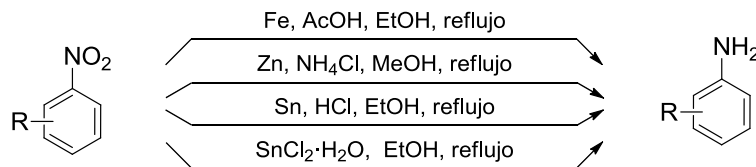
¹¹²B. Zeynizadeh, K. Zahmatkesh, *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 267.

¹¹³T. Sato, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyay, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4555.

¹¹⁴(a) A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Lett.* **2008**, *123*, 264. (b) A. Chinnappan, H. Kim, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 3399. (c) K. J. Prathap, Q. Wu, R. T. Olsson, P. Dinér, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4746.

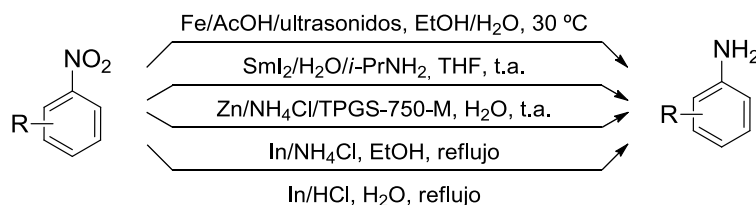
¹¹⁵B. Zeynizadeh, D. Setamdideh, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2699.

Tradicionalmente, se han empleado procesos que implican especies de Al,¹¹⁶ Fe,¹¹⁷ Zn,¹¹⁸ Sn,¹¹⁹, In,¹²⁰ Sm,¹²¹ e incluso Mo,¹²² tales como los sistemas que se muestran en el Esquema 1.13.



Esquema 1.13

Este tipo de procedimientos continúan perfeccionándose en la actualidad de forma que se requieran condiciones de reacción más suaves, presenten mayor quimioselectividad y/o sean medioambientalmente más benignos que los métodos previamente citados. Entre estos nuevos sistemas destacan aquellos que emplean Fe/AcOH/ultrasonidos,¹²³ SmI₂/H₂O/*i*-PrNH₂,¹²⁴ Zn/NH₄Cl/TPGS-750-M,¹²⁵ In/NH₄Cl,¹²⁶ ó In/HCl/H₂O¹²⁷ (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

¹¹⁶D. Nagaraja, M. A. Pasha, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7855.

¹¹⁷(a) K. Ramadas, N. Srinivasan, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3189. (b) C. A. Merlic, S. Motamed, B. Quinn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3365. (c) D. G. Desai, S. S. Swami, S. K. Dabhade, M. G. Ghagare, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1249.

¹¹⁸(a) R. J. Sundberg, W. J. Pitts, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3048. (b) V. S. Sadavarte, S. S. Swami, D. G. Desai, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1139. (c) D. G. Desai, S. S. Swami, S. B. Hapase, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1033.

¹¹⁹K. M. Doxsee, M. Feigel, K. D. Stewart, J. W. Canary, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3098.

¹²⁰(a) C. J. Moody, M. R. Pitts, *Synlett* **1998**, 1998, 1028. (b) Y. S. Cho, B. K. Jun, S. Kim, J. H. Cha, A. N. Pae, H. Y. Koh, M. H. Chang, S.-Y. Han, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 653.

¹²¹(a) B. K. Banik, C. Mukhopadhyay, M. S. Venkatraman, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7243. (b) L. Wang, L. Zhou, Y. Zhang, *Synlett* **1999**, 1999, 1065. (c) C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 919.

¹²²S. Iyer, G. M. Kulkarni, *Synth. Commun.* **2004**, 34(4), 721.

¹²³A. B. Gamble, J. Garner, C. P. Gordon, S. M. J. O'Conner, P. A. Keller, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2777.

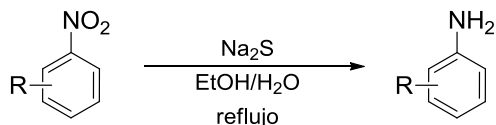
¹²⁴T. Ankner, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5707.

¹²⁵S. M. Kelly, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, 16, 98.

¹²⁶V. Elumalai, H.-R. Bjørsvik, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1224.

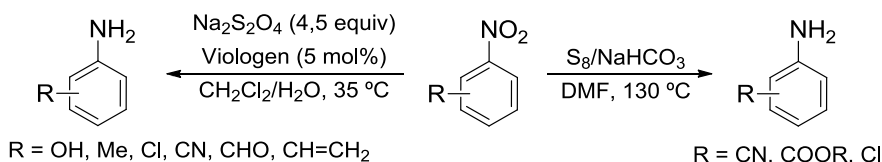
¹²⁷D. N. Kommi, D. Kumar, R. Bansal, R. Chebolu, A. K. Chakraborti, *Green Chem.* **2012**, 14, 3329.

Por otra parte, en la bibliografía podemos encontrar descritos diferentes métodos para reducir nitroarenos que no implican la utilización de metales. Es conocido el uso de diferentes compuestos de azufre para llevar a cabo esta transformación libre de metales, entre los que destacan Na_2S ¹²⁸ (Esquema 1.15) y ditionito,¹²⁹ aunque el alcance de estas reacciones no ha sido claramente establecido y se encuentra reducido a ciertos ejemplos concretos.



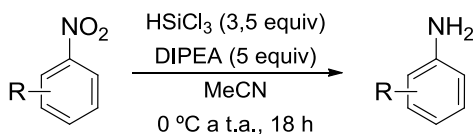
Esquema 1.15

Sin embargo, posteriormente se han desarrollado métodos que presentan mayor tolerancia a la presencia de otros grupos funcionales empleando como agente reductor $Na_2S_2O_4$ ¹³⁰ ó S_8 en combinación con $NaHCO_3$ ¹³¹ (Esquema 1.16).



Esquema 1.16

Recientemente, Benaglia y col. han llevado a cabo esta reacción utilizando una combinación de triclorosilano con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en un proceso libre de metales (Esquema 1.17).¹³² Según los estudios realizados para esclarecer el mecanismo de esta reacción, la reducción no tiene lugar mediante la transferencia de hidruros por parte del silano, siendo probablemente la especie $SiCl_2$ generada en el medio de reacción, el agente reductor.¹³³



Esquema 1.17

¹²⁸W. W. Hartman, H. L. Silloway, *Org. Synth.* **1945**, 25, 5.

¹²⁹C. T. Redemann, C. E. Redemann, *Org. Synth.* **1949**, 29, 8.

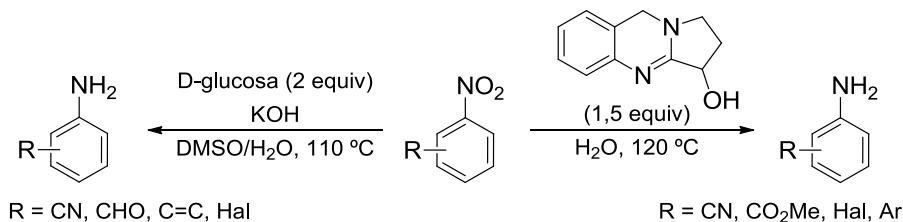
¹³⁰K. K. Park, C. H. Oh, W. K. Joung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7445.

¹³¹M. A. McLaughlin, D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9095.

¹³²M. Orlandi, F. Tosi, M. Bonsignore, M. Benaglia, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3941.

¹³³M. Orlandi, M. Benaglia, F. Tosi, R. Annunziata, F. Cozzi, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3037.

En la bibliografía también podemos encontrar metodologías que emplean como agentes reductores productos naturales para reducir nitroarenos a las correspondientes anilinas (Esquema 1.18). Recientemente, Kumar y col. han perfeccionado un proceso, anteriormente descrito, que implica la degradación térmica de D-glucosa en medio básico como fuente formal de H₂ para llevar a cabo la reducción de compuestos nitroaromáticos.¹³⁴ Posteriormente, estos mismos autores han descrito que el alcaloide natural *vasicina* es capaz de reducir nitrocompuestos con buenos rendimientos y quimioselectividad.¹³⁵



Esquema 1.18

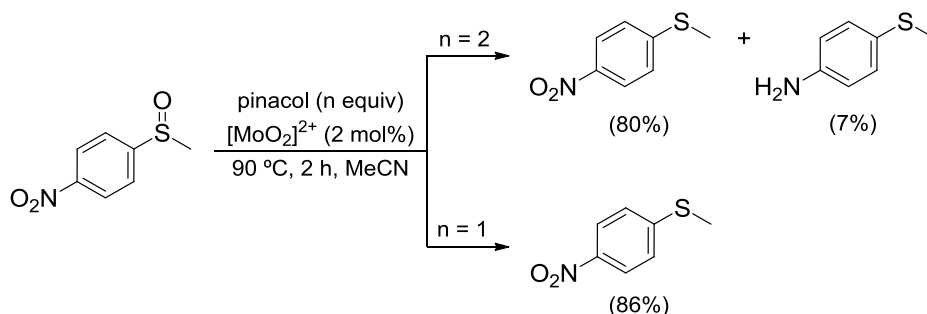
La mayoría de los procedimientos descritos presentan alta quimioselectividad y elevados rendimientos. Sin embargo, también poseen diversos inconvenientes debido al empleo de condiciones drásticas de reacción, el uso de cantidades estequiométricas de metales y/o la generación de subproductos tóxicos que deben ser gestionados convenientemente para evitar daños medioambientales. Por todo ello, la búsqueda de nuevos métodos para llevar a cabo la reducción quimioselectiva de nitroarenos que impliquen el empleo de condiciones suaves de reacción y que no generen subproductos, o que estos sean fácilmente eliminables y medioambientalmente benignos, continúa siendo un tema de indudable interés en la actualidad.

En este sentido, tal como se ha mostrado en los *Antecedentes Generales* (Apartado C.5, Esquemas A.30 y A.31), en nuestro grupo de investigación se había desarrollado un nuevo procedimiento para la reducción quimioselectiva de sulfóxidos con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI).⁶¹ Dentro de ese estudio, cuando se llevó a cabo la reducción del metil 4-nitrofenil sulfóxido, empleando 2 equivalentes de pinacol, además de generarse el metil 4-nitrofenil sulfuro esperado, se observó también la formación de una pequeña cantidad de 4-aminofenil metil sulfuro como producto secundario, resultante de la reducción del grupo nitro (Esquema 1.19).

¹³⁴(a) M. Kumar, U. Sharma, S. Sharma, V. Kumar, B. Singh, N. Kumar, *RSC Adv.* **2013**, 3, 4894. (b) H. W. Galbraith, F. Degering, H. F. Hitch, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1323.

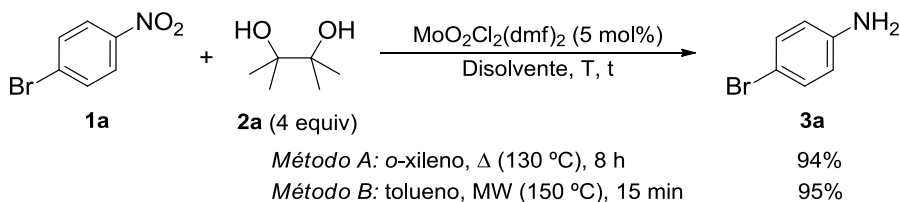
¹³⁵S. Sharma, M. Kumar, V. Kumar, N. Kumar, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9433.

Sin embargo, no se observó la reducción competitiva del grupo nitro cuando se empleó un solo equivalente de pinacol.



Esquema 1.19

En ensayos posteriores empleando como sustrato el 4-bromonitrobenceno (**1a**) se determinaron como condiciones óptimas para su completa transformación en 4-bromoanilina (**3a**), la utilización de 4 equivalentes de pinacol (**2a**), un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ como catalizador, bajo calentamiento convencional con *o*-xileno como disolvente a 130 °C (*Método A*) o, alternativamente, bajo irradiación con microondas como método de calentamiento con tolueno como disolvente a 150 °C (*Método B*) (Esquema 1.20). En este proceso, se genera acetona y agua como únicos subproductos, derivados de la ruptura oxidante que sufre el pinacol (**2a**).



Esquema 1.20

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares nos planteamos como objetivo inicial llevar a cabo un amplio estudio del alcance de esta nueva reacción para determinar la quimioselectividad de este proceso y poder establecer el rango de aplicabilidad de esta metodología.

1.1.3. Discusión de resultados

1.1.3.1. *Alcance de la reacción de reducción de nitroarenos 1 con pinacol (2a)*

Empleando las condiciones óptimas para llevar a cabo la reducción de 4-bromonitrobenzeno (**1a**), se procedió a evaluar la quimioselectividad del proceso. En general, los nitroarenos **1b-x** se redujeron empleando ambos *Métodos A y B* (Tabla 1.1), obteniéndose en todos los casos las anilinas **3b-x** tras extracción con éter en medio básico sin requerirse, generalmente, ninguna purificación posterior.

El empleo de ambos métodos permite reducir de manera eficiente diversos nitroarenos **1** que presentan una amplia variedad de sustituyentes y de grupos funcionales sensibles a la reducción, para generar las correspondientes anilinas **3** con elevados rendimientos. Así, se ha demostrado que la reacción tolera la presencia de sustituyentes alquilo (entrada 1 y 7), arilo (entrada 2) o la estructura del fluoreno (entrada 3), grupos funcionales como bromo (entradas 4 y 7), cloro (entradas 5, 6, 8, 9 y 10), flúor (entrada 7), nitrilo (entradas 10-12), doble enlace (entradas 13 y 14), éster (entradas 14, 15 y 16), amida (entrada 17), carbonilo (entradas 18 y 19), éter (entradas 20 y 23), sulfuro (entrada 21) o hidroxilo (entrada 22). De esta forma, queda demostrada la amplia quimioselectividad que presenta el sistema catalítico desarrollado.

Cabe reseñar la preparación de anilinas halogenadas **3e-k**, la cual transcurre con elevados rendimientos independientemente del patrón de sustitución que presenten, incluso con un sustrato perhalogenado (entrada 9), sin detectarse en ningún caso trazas de anilinas deshalogenadas. Del mismo modo, la presencia de sustituyentes voluminosos en posición *orto* respecto al grupo nitro tampoco afecta en absoluto al rendimiento ni al tiempo de la reacción, como pone de manifiesto la reducción de los nitroarenos **1c,e,j,k** (entradas 2, 4, 9 y 10). Por otra parte, nitroarenos que presentan sustituyentes ciano también son reducidos selectivamente a sus correspondientes cianoanilinas (entradas 10, 11 y 12) con alto rendimiento.

Es importante destacar que la reducción del grupo nitro también transcurre de forma quimioselectiva frente a olefinas (entradas 13 y 14) y, en consecuencia, el 3-nitroestireno (**1n**) y el *p*-nitrocinnamato de etilo (**1ñ**) dieron lugar a sus correspondientes anilinas **3** con excelente rendimiento, sin observarse la reducción competitiva del doble enlace.

Tabla 1.1 Reducción de los nitroarenos **1b-x** a las anilinas **3b-x** con pinacol (**2a**)

Entrada ^a	Sustrato	1	Producto	3	(Rto. %) ^b
1		1b		3b	93 ^c , 95 ^{d,e} , 85 ^f
2		1c		3c	92 ^d , 90 ^c
3		1d		3d	96 ^d
4		1e		3e	81 ^{d,e} , 87 ^{c,e}
5		1f		3f	86 ^{d,e}
6		1g		3g	95 ^d
7		1h		3h	89 ^d , 95 ^c
8		1i		3i	98 ^d
9		1j		3j	90 ^d
10		1k		3k	85 ^{d,e} , 87 ^c
11		1l		3l	83 ^d
12		1m		3m	91 ^d

Tabla 1.1 Continúa

Entrada ^a	Sustrato	1	Producto	3	(Rto. %) ^b
13		1n		3n	92 ^d
14		1ñ		3ñ	94 ^d
15		1o		3o	82 ^d
16		1p		3p	71 ^c
17		1q		3q	88 ^c
18		1r		3r	93 ^d , 85 ^c
19		1s		3s	81 ^d
20		1t		3t	83 ^d
21		1u		3u	95 ^d
22		1v		3v	78 ^c
23		1w		3w	81 ^d
24		1x		3x	75 ^c

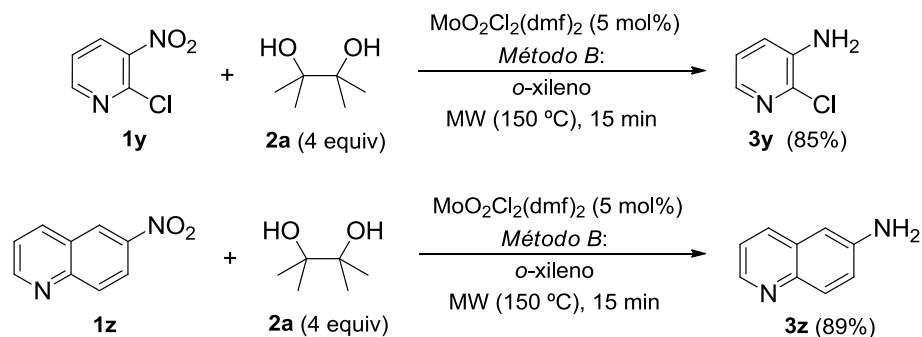
^aReacciones llevadas a cabo con 1 mmol de nitroareno **1**. ^bRendimiento de producto aislado **3** referido al nitroareno **1** de partida.. ^cReacción llevada a cabo empleando el *Método A*. ^dReacción llevada a cabo empleando el *Método B*. ^eTambién se detectaron trazas de la correspondiente dihidroquinolina (ver Figura 1.1). ^fReacción llevada a cabo con 50 mmol de **1b** empleando el *Método A*.

Son igualmente importantes las reacciones de nitroarenos que presentan grupos carbonilo tales como éster (entradas 14-16), amida (entrada 17) o cetona (entradas 18 y 19), las cuales transcurrieron con excelentes rendimientos para dar lugar, exclusivamente, a las correspondientes anilinas funcionalizadas **3**.

Además, también es posible llevar a cabo la reducción de nitroarenos que presentan sustituyentes oxigenados y azufrados en el anillo aromático incluyendo grupos éter (entradas 20 y 23), tioéter (entrada 21) y alcohol (entrada 22), sin que la transformación se vea afectada.

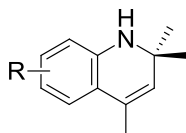
También cabe señalar que fue posible realizar la monoreducción selectiva del 1,3-dinitrobenzeno **1x** a la 3-nitroanilina **3x** con calentamiento convencional (entrada 24), aunque en este caso fue necesario añadir dos cargas de catalizador de 3 mol%, una primera al inicio y una segunda transcurridas 12 horas de reacción.

Además, esta metodología también se puede aplicar a derivados nitroheteroaromáticos, como pone de manifiesto la eficaz reducción de la nitropiridina **1y** y la nitroquinolina **1z** (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

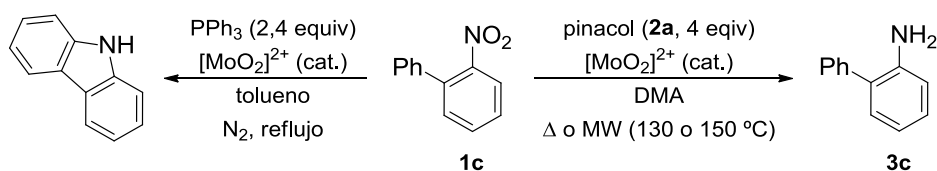
Por otra parte, cabe mencionar que en las reacciones de reducción de los nitrocompuestos **1b**, **1e**, **1f** y **1k**, además de las anilinas correspondientes, también se detectó la formación de trazas de las correspondientes 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolinas (Figura 1.1), generadas como consecuencia de la condensación posterior de la anilina con dos moléculas de acetona. La presencia de este subproducto también había sido observada cuando se realizó la reducción del nitroareno **1a** empleando calentamiento convencional y exceso de pinacol (**2a**) sin adición de disolvente adicional.



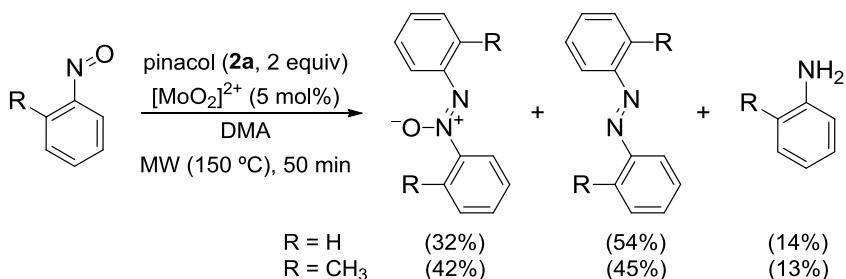
2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolinas

Figura 1.1

Finalmente, es interesante destacar la reducción selectiva del 2-nitrobifenilo (**1c**) a 2-aminobifenilo (**3c**) (entrada 2) empleando pinacol (**2a**) como agente reductor, mientras que si se utiliza trifenilfosfina como aceptor de oxígeno la reacción conduce exclusivamente a la formación de carbazol³⁷ (Esquema 1.22).

**Esquema 1.22**

Esta diferencia se debe posiblemente a que bajo las condiciones del sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /pinacol no se generan cantidades significativas de los intermedios nitroso, necesarios para la posterior generación de carbazol. Esta hipótesis estaría avalada por los resultados obtenidos al intentar reducir nitrosobencenos empleando este mismo sistema catalítico (Esquema 1.23).

**Esquema 1.23**

Como resultado de estas reacciones se obtuvieron como productos mayoritarios los correspondientes derivados azo y azoxi, los cuales no habían sido detectados con anterioridad en las reacciones de reducción de los nitroarenos **1**, observándose la formación de las anilinas correspondientes como productos minoritarios. Asimismo, cuando se trató de reducir azobenceno en estas mismas condiciones catalíticas tan solo se observó su desoxigenación

parcial al correspondiente azobenceno (~20%), mientras que el empleo de condiciones más drásticas de reacción condujo únicamente a la degradación del material de partida.

Por último, para comprobar si la metodología desarrollada podía ser empleada a escala multigramo se llevó a cabo un experimento en el cual se hicieron reaccionar 50 mmol de *p*-nitrotolueno (**1b**) empleando calentamiento convencional (*Método A*). Satisfactoriamente se encontró que la reacción transcurría limpia y eficazmente obteniéndose como único producto de la reacción la correspondiente anilina **3b** con un rendimiento del 85%.

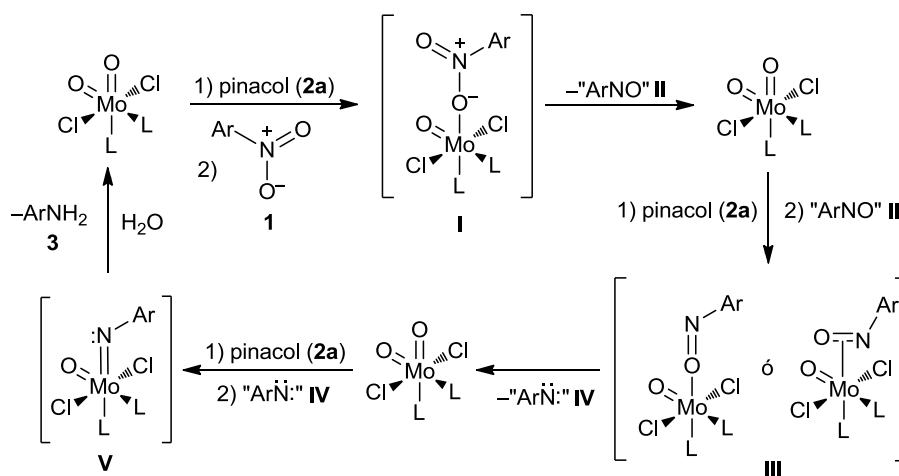
Para concluir este primer apartado se puede decir que se ha desarrollado un nuevo método quimioselectivo para la obtención de las anilinas **3** por reducción de los nitroarenos **1**, catalizada por $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, que emplea pinacol (**2a**) como un nuevo agente reductor medioambientalmente benigno, ya que solo se generan acetona y agua como únicos subproductos del proceso. Además, este proceso representa el primer ejemplo en el cual se describe el uso de un glicol como agente reductor del grupo nitro.

1.1.3.2. Propuesta mecanística

En el Esquema 1.26 se muestra de manera simplificada el mecanismo propuesto. Inicialmente, la reducción del complejo de dioxomolibdeno(VI) por el pinacol (**2a**) y su posterior coordinación a uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro del nitroareno **1** daría lugar al intermedio **I**, el cual regeneraría el catalizador inicial reduciendo el sustrato nitroaromático hasta una especie de tipo formal “nitroso” **II**. A continuación, una nueva reducción del catalizador con pinacol y posterior coordinación con el intermedio **II** generaría otra especie oxomolibdeno(IV) **III**. Este nuevo intermedio **III** reduciría a la especie **II** hasta otra especie de tipo formal “nitreno” **IV**, regenerándose de nuevo el catalizador. Después, una nueva especie de oxomolibdeno(IV), formada por reducción del catalizador con pinacol, reduciría al intermedio **IV** generando el intermedio “imido” **V**. Finalmente, la hidrólisis de este intermedio **V** conduciría a la formación de la anilina **3** y a la regeneración del catalizador de Mo(VI).

Los resultados obtenidos al intentar reducir nitrosobencenos (ver Esquema 1.23) indican que esta especie no se encuentra presente, al menos en cantidades significativas, en el medio de reacción en forma de moléculas discretas aisladas. Del mismo modo ocurre con la especie nitreno, puesto que su formación podría conducir a la formación de carbazol cuando se lleva a cabo la reducción de 2-nitrobifenilo y, sin embargo, no se detectaron trazas de dicho producto (ver

Esquema 1.22). Por todo ello, es de suponer que ambas especies permanecen en el entorno de coordinación del complejo de molibdeno a lo largo de todo el proceso.



Esquema 1.26 Mecanismo propuesto para la reducción de nitroarenos

La reducción de las especies de dioxomolibdeno(VI) a especies de Mo(IV) con pinacol ya ha sido justificada en el proceso de reducción de sulfóxidos, encontrándose avalada tanto teórica como experimentalmente (véase *Antecedentes Generales*, Apartado C.5).^{61,63}

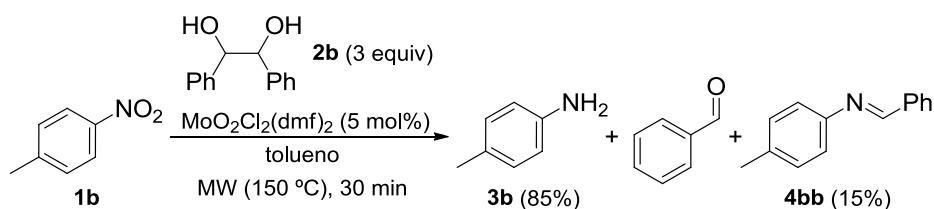
El estudio en detalle de este mecanismo continúa llevándose a cabo actualmente en nuestro grupo de investigación en colaboración con los investigadores Dra. O. Nieto-Faza y Dr. C. Silva-López de la Universidad de Vigo, los cuales están realizando un estudio computacional de este proceso. Resultados preliminares parecen indicar que las especies de molibdeno catalíticamente activas implicadas en el proceso podrían ser complejos dinucleares de μ -oxomolibdeno(V), del tipo $\text{Mo}_2\text{O}_3\text{Cl}_4(\text{dmf})_4$.

1.1.3.3. Reducción de nitroarenos I con glicoles secundarios bencílicos 2

En nuestro grupo de investigación se había descrito la ruptura oxidante de glicoles empleando DMSO como agente oxidante en un proceso catalizado por complejos de dioxomolibdeno(VI) (ver *Antecedentes Generales*, Apartado C.6, Esquema A.42).⁶¹ En dicho estudio se observó que la ruptura oxidante de glicoles secundarios bencílicos conducía a la formación de los correspondientes aldehídos aromáticos. Teniendo en cuenta estos antecedentes, decidimos ensayar el empleo de este tipo de 1,2-dioles como agentes reductores de

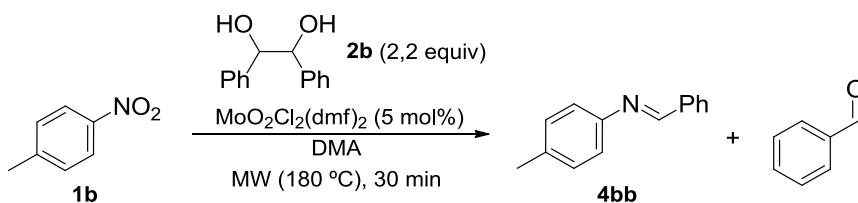
nitroarenos **1**, en lugar de pinacol (**2a**), utilizando el complejo $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ como catalizador.

En primer lugar se realizó una prueba preliminar con 4-nitrotolueno (**1b**) como sustrato modelo, y el glicol secundario bencílico 1,2-difenil-1,2-etanodiol (**2b**) como mezcla de diastereoisómeros, bajo las condiciones del *Método B* empleado para la reducción de los nitroarenos **1** con pinacol (**2a**) (Esquema 1.24). Satisfactoriamente, en dichas condiciones el sustrato **1b** se redujo completamente, observándose en el crudo de reacción la formación de la anilina **3b** esperada y, al igual que ocurría en las reacciones de 1,2-dioles con DMSO, también se obtuvo el benzaldehído proveniente de la ruptura oxidante del glicol **2b**. Además, también se observó una pequeña cantidad de la correspondiente imina **4bb** derivada de la condensación de los productos de reacción.



Esquema 1.24

A partir de este resultado decidimos realizar una serie de ensayos aumentando la temperatura de reacción y variando el disolvente empleado, en función de la temperatura, con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas que permitieran conseguir la transformación completa de la anilina **3b** a la imina **4bb**. Después de varios experimentos se encontró que llevando a cabo la reacción a 180 °C durante 30 minutos, empleando DMA como disolvente, se conseguía obtener la imina **4bb** como único producto derivado del nitroareno **1b** (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

Además, el empleo de DMA como disolvente permitió reducir la cantidad del glicol **2b** a 2,2 equivalentes, debido posiblemente a que la DMA participa en

el proceso de reducción cuando se lleva a cabo la reacción a temperaturas elevadas. Este comportamiento como agente reductor de la DMA se encuentra descrito en la literatura por diversos autores.¹³⁶ En este mismo sentido, cabe mencionar que Fernandes y Sousa han descrito el empleo de complejos de oxorenio(V) y oxorenio(VII) como catalizadores de la reducción de epóxidos a los correspondientes alquenos en tolueno a reflujo sin la adición de un agente reductor externo.¹³⁷

Este resultado fue muy relevante, ya que suponía la posibilidad de incorporar el subproducto carbonílico de la reducción inicial en la estructura del producto final, la imina **4**, lo que nos podría permitir desarrollar nuevos procesos sintéticos sostenibles mediante reacciones tándem “one pot”. En este contexto, los trabajos de Shibasaki¹³⁸ y Zhou¹³⁹ son pioneros en el desarrollo de estas estrategias sintéticas aunque la mayoría de los ejemplos descritos son reacciones catalizadas por subproductos, es decir, procesos en los cuales el subproducto de una reacción cataliza o facilita un paso posterior en una secuencia de reacciones “one pot”.¹⁴⁰ Además se han descritos varios ejemplos en los que un subproducto generado en una primera etapa de una reacción dada es reutilizado como reactivo esencial para facilitar el paso de reacción siguiente.¹⁴¹ Sin embargo, no se encuentra descrito en la bibliografía ningún ejemplo de reacción en cascada (tándem, dominó) en la cual el subproducto de una reacción haya sido empleado como reactivo en el siguiente paso acabando incluido en el producto final, mejorando así la economía atómica del proceso global.

Teniendo en cuenta la inestabilidad que presentan muchas iminas en el proceso de aislamiento, así como la dificultad para su purificación, nos planteamos la posibilidad de generar las iminas **4** *in situ* y obtener productos de interés derivados de las mismas, evitando así llevar a cabo su aislamiento. Los resultados obtenidos en estos estudios se describen en los dos siguientes apartados de este *Capítulo*.

¹³⁶(a) D. Zewge, X. Bu, H. Sheng, Y. Liu, Z. Liu, B. Harman, M. Reibarkh, X. Gong, *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 146. (b) B.-Z. Ge, J. Zhang, P. Lei, M.-Q. Nie, P.-K. Jin, *Desalin. Water Treat.* **2012**, *42*, 274.

¹³⁷S. C. A. Sousa, A. C. Fernandes, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6960.

¹³⁸T. Kinoshita, S. Okada, S.-R. Park, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4680.

¹³⁹J.-J. Cao, F. Zhou, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4976.

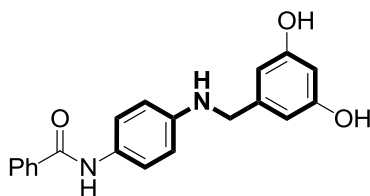
¹⁴⁰Algunos ejemplos recientes: (a) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2251. (b) L. Chen, T.-D. Shi, J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 556. (c) L. Chen, Y. Du, X.-P. Zeng, T.-D. Shi, F. Zhou, J. Zhou, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1557. (d) X.-P. Zeng, Z.-Y. Cao, X. Wang, L. Chen, F. Zhou, F. Zhu, C.-H. Wang, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 416. (e) V. Pace, L. Castoldi, E. Mazzeo, M. Rui, T. Langer, W. Holzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12677. (f) Para una extensa revisión, ver: J. Zhou, X.-P. Zeng, *Multicatalyst System in Asymmetric Catalysis*, J. Zhou (Ed.), John Wiley & Sons, New York, **2014**, pág. 633.

¹⁴¹(a) F. Zhu, P.-W. Xu, F. Zhou, C.-H. Wang, J. Zhou, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 972. (b) O. Bodero, A. C. Spivey, *Synlett* **2017**, 28, 471.

1.2. SÍNTESIS DE *N*-BENCILANILINAS A PARTIR DE NITROARENOS

1.2.1. Introducción

Las *N*-bencilanilinas son un interesante grupo de compuestos que presentan diversas aplicaciones tanto a nivel industrial como farmacológico. En cuanto a su actividad biológica, destaca su potencial para el tratamiento del cáncer debido a su capacidad de inhibición de la angiogénesis tumoral¹⁴² (Figura 1.2), y el tratamiento de fitopatologías asociadas a la biosíntesis de ácido abscísico.¹⁴³



N-(4-((3,5-dihidroxi-benzil)amino)fenil)benzamida
(Inhibidor de tirosina quinasa)
Tratamiento del cáncer

Figura 1.2

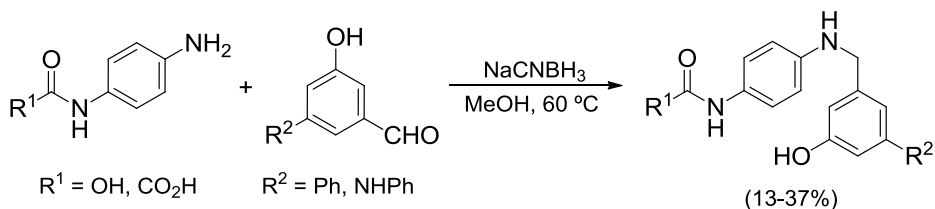
1.2.2. Métodos descritos para la preparación de *N*-bencilanilinas

Las metodologías más extendidas para la síntesis de *N*-bencilanilinas emplean como sustratos de partida anilinas. Por una parte, por condensación con un grupo carbonilo se genera la correspondiente imina, la cual debe ser reducida posteriormente para dar lugar a las *N*-bencilanilinas deseadas. Alternativamente, la alquilación de las anilinas con halogenuros de bencilo es otra reacción ampliamente utilizada, aunque es necesario el control de las condiciones para evitar la formación de la amina terciaria.

Un ejemplo de síntesis de *N*-bencilanilinas a partir de anilinas es la aminación reductora de benzaldehídos con anilinas en presencia de un agente reductor clásico como $NaCNBH_3$. Esta reacción ha sido empleada por Nakamura y col. para la obtención de derivados de *N*-bencilbenceno-1,4-diaminas evaluados como potenciales inhibidores de enzimas tirosina quinasa (Esquema 1.26).¹⁴²

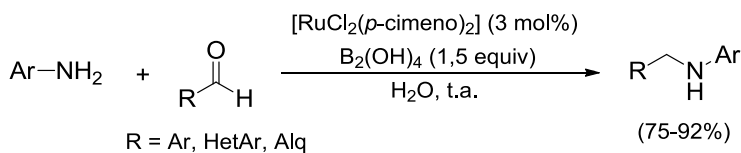
¹⁴²M. Uno, H. S. Ban, W. Nabeyama, H. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 979.

¹⁴³S.-Y. Han, H. Inoue, T. Terada, S. Kamoda, Y. Saburi, K. Sekimata, T. Saito, M. Kobayashi, K. Shinozaki, S. Yoshida, T. Asami, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, 18, 279.



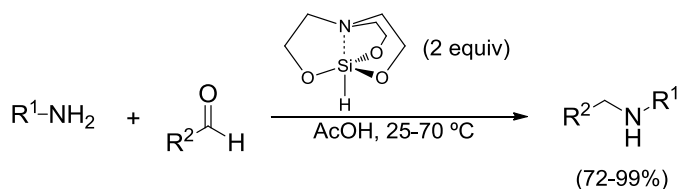
Esquema 1.27

En la actualidad estos procesos de aminación reductora continúan desarrollándose como demuestran diferentes artículos recientemente publicados. Así, Song y col. han descrito una síntesis catalizada por complejos de Ru(II) que emplea $\text{B}_2(\text{OH})_4$ como agente reductor y H_2O como fuente de hidrógeno y disolvente (Esquema 1.28).¹⁴⁴



Esquema 1.28

En este mismo campo, el grupo de Adler ha desarrollado un método suave, que no requiere la presencia de metales, para llevar a cabo la aminación reductora empleando 1-hidrosilatrano como agente reductor (Esquema 1.29).¹⁴⁵



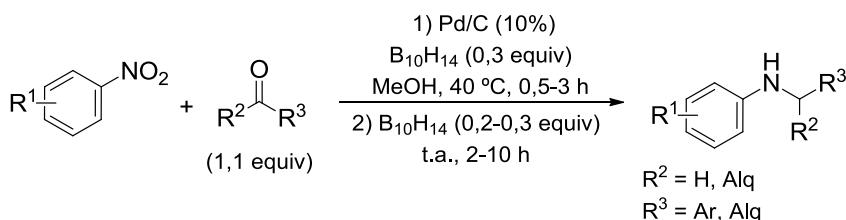
Esquema 1.29

El especial interés que presentan los métodos que utilizan compuestos nitroaromáticos como material de partida se pone de manifiesto con la abundante bibliografía que ha aparecido en las últimas décadas. Un ejemplo a destacar es el proceso descrito por Yoon y col. para preparar *N*-bencilanilinas mediante una síntesis “one pot” que emplea $\text{B}_{10}\text{H}_{14}$ como agente reductor y

¹⁴⁴Y. Wei, C. Zhao, Q. Xuan, Q. Song, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2291.

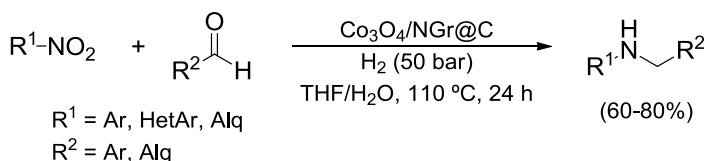
¹⁴⁵A. E. Varjosaari, V. Skrypai, P. Suating, J. J. M. Hurley, A. M. De Lio, T. M. Gilbert, M. J. Adler, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1872.

Pd/C como catalizador (Esquema 1.30).¹⁴⁶ Los productos deseados se obtienen por reducción de nitroarenos seguida de aminación reductora.



Esquema 1.30

Recientemente, se han descrito varios procesos que emplean hidrógeno molecular como agente reductor, catalizados por metales como, por ejemplo, el sistema Au/Al₂O₃,¹⁴⁷ o varios compuestos de cobalto.¹⁴⁸ Cabe destacar el método desarrollado por el grupo de Beller que utiliza como catalizador Co₃O₄ soportado sobre grafeno (Esquema 1.31).^{148b} Además, Jagadeesh y col. han descrito el uso de ese mismo catalizador para llevar a cabo esta transformación empleando como fuente de hidrógeno ácido fórmico.¹⁴⁹



Esquema 1.31

Relacionada con la utilización de complejos de molibdeno, una reacción que permite acceder a *N*-bencilanilinas es la propuesta por Romão y col. en la que el sistema MoO₂Cl₂/PhSiH₃ se utiliza para reducir *N*-ariliminas a sus correspondientes *N*-bencilanilinas (Esquema 1.32 y *Antecedentes Generales*, Apartado C.2).⁴⁹ Sin embargo, el principal inconveniente que presenta esta metodología es el limitación de acceso a las iminas de partida, debido a su inestabilidad. Posteriormente, Smith y col. demostraron que era posible llevar a cabo esta reacción partiendo de aminas y benzaldehídos en lugar de iminas,

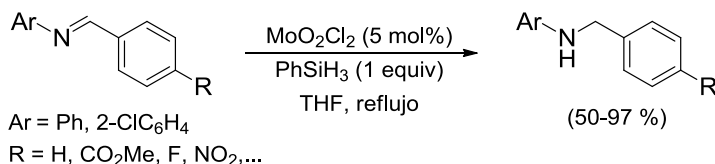
¹⁴⁶J. W. Bae, Y. J. Cho, S. H. Lee, C.-O. M. Yoon, C. M. Yoon, *Chem. Commun.* **2000**, 1857.

¹⁴⁷E. A. Artiukha, A. L. Nuzhdin, G. A. Bukhtiyarova, S. Yu. Zaytsev, P. E. Plyusnin, Yu. V. Shubin, V. I. Bukhtiyarov, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4741.

¹⁴⁸(a) I. Choi, S. Chun, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12771. (b) T. Stemmler, F. A. Westerhaus, A.-E. Surkus, M.-M. Pohl, K. Junge, M. Beller, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4535.

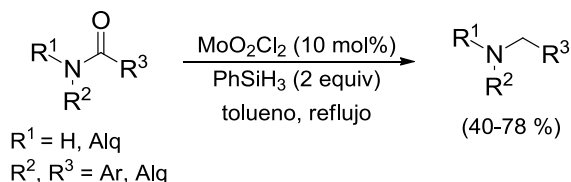
¹⁴⁹T. Senthamarai, K. Murugesan, K. Natte, N. V. Kalevaru, H. Neumann, P. C. J. Kamer, R. V. Jagadeesh, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1.

como se ha descrito en los *Antecedentes Generales* (Apartado C.2, Esquema A.19).⁵⁰



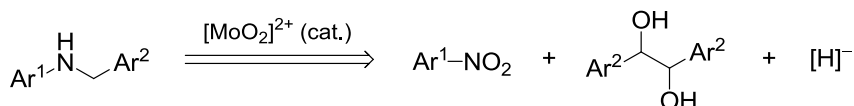
Esquema 1.32

Cabe también reseñar otro proceso que se presentó en el Apartado C.3 de los *Antecedentes Generales*, que implica el empleo de complejos de dioxomolibdeno(VI) como catalizadores para la reducción de amidas a las correspondientes aminas empleando PhSiH₃ como agente reductor (Esquema 1.33).⁵² Este método permite acceder a una variedad de aminas, entre las que se encuentran las *N*-bencilanilinas, con rendimientos de moderados a buenos. Los experimentos con PhSiD₃ sugieren que el proceso transcurre a través de la reducción de la amida a una imina intermedia, que posteriormente es reducida a la correspondiente amina.



Esquema 1.33

En este contexto nos propusimos como objetivo comprobar si era posible aplicar la reacción encontrada para la obtención de las iminas **4** a la preparación directa de *N*-bencilanilinas **5**. La secuencia de reacciones que nos planteamos implicaría, en primer lugar, la obtención *in situ* de las iminas **4**, por reducción de los nitroarenos **1** con glicoles secundarios bencílicos, las cuales podrían ser reducidas posteriormente a las *N*-bencilanilinas **5** deseadas empleando, idealmente, el mismo complejo de dioxomolibdeno(VI) como catalizador y un agente reductor adecuado (Esquema 1.34).

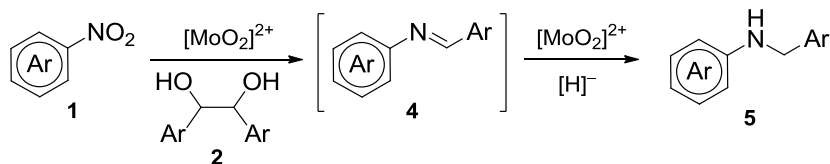


Esquema 1.34

1.2.3. Discusión de resultados

1.2.3.1. *Optimización del proceso*

Con el objetivo de determinar las condiciones óptimas para la reducción de las iminas **4**, generadas *in situ* por reducción de los nitroarenos **1** con glicoles **2** en un proceso catalizado por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, se llevaron a cabo distintos ensayos con una selección de potenciales sistemas reductores, susceptibles de poder reducir las iminas **4** a sus correspondientes *N*-bencilanilinas **5** (Esquema 1.35).



Esquema 1.35

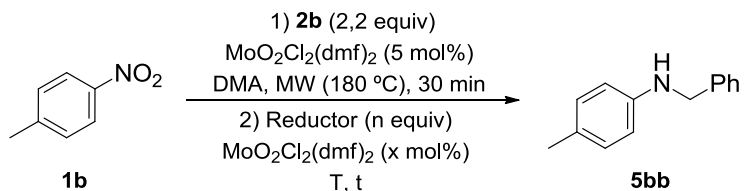
Para ello se eligieron como sustratos modelo el 4-nitrotolueno (**1b**) y el 1,2-difenil-etanodiol (**2b**), cuya reacción, empleando las condiciones descritas en el apartado anterior 1.1.3.2, genera la imina **4bb**. Una vez realizado este primer paso de reacción, y comprobada la formación selectiva de la imina **4bb** mediante CG-EM, se intentó llevar a cabo la segunda etapa adicionando al medio de reacción el reductor correspondiente bajo las condiciones de reacción que aparecen recogidas en la Tabla 1.2, con el fin de obtener la *N*-bencilanilina **5bb**.

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos,⁴⁹ se realizó un primer ensayo en el cual se trató la mezcla de reacción que contiene la imina **4bb**, resultante de la reacción inicial del nitroareno **1b** con el glicol **2b**, con 0,3 equivalentes de PhSiH_3 a temperatura ambiente. Tras 30 minutos de reacción, la conversión fue de tan solo un 5% (entrada 1), aumentando a ~45% tras 16 horas de reacción en estas mismas condiciones (entrada 2).

En este punto, se decidió realizar un ensayo a mayor temperatura empleando calentamiento por microondas y, además, añadiendo una segunda carga de 5 mol% del catalizador (entrada 3), teniendo en cuenta la capacidad de los complejos de dioxomolibdeno(VI) para actuar como catalizadores en la reducción de iminas con silanos,⁴⁹ tal y como se ha descrito en los *Antecedentes*. En este caso, aunque la conversión de la imina **4** fue casi completa, también se observó la formación de un ~15% de la correspondiente amina terciaria como subproducto. Además, el empleo de calentamiento con microondas en esta

segunda etapa de la reacción se descartó para futuros ensayos debido a que se producía un exceso de presión en el recipiente de reacción próximo al límite de seguridad del equipo.

Tabla 1.2 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de **5bb**

					
Entrada ^a	Reductor (equiv)	MoO ₂ Cl ₂ (dmf) ₂ (mol%)	T (°C)	t (h)	Conversión ^b (%)
1	PhSiH ₃ (0,3)	–	t.a.	0,5	5
2	PhSiH ₃ (0,3)	–	t.a.	16	45
3	PhSiH ₃ (0,3)	5	80 ^c	0,5	91 ^d
4	PhSiH ₃ (0,5)	5	t.a.	0,5	99 (72) ^e
5	PhSiH ₃ (0,5)	5	80 ^f	0,3	99
6	TMDS (0,7)	5	t.a.	0,5	90
7	PMHS (1)	5	t.a.	0,5	65
8	Et ₂ SiH ₂ (0,7)	5	t.a.	0,5	18
9	Ph ₂ SiH ₂ (0,7)	5	t.a.	0,5	45
10	PhMe ₂ SiH (1)	5	100 ^f	0,5	<5
11	pinacol (2a , 1)	5	180 ^f	0,5	<5
12	PhSiH ₃ (0,3) ^g	–	180 ^f	0,5	Degradación

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de 4-nitrotolueno **1b**. ^bLa conversión, referida a la imina intermedia **4bb**, se determinó por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. ^cReacción llevada a cabo empleando calentamiento por irradiación con microondas. ^dTambién se observó la formación de ~15% de la correspondiente amina terciaria. ^eRendimiento de producto aislado **5bb** referido al nitroareno **1b** de partida. ^fReacción llevada a cabo empleando calentamiento convencional. ^gReacción llevada a cabo adicionando el PhSiH₃ al comienzo de la reacción junto con el resto de reactivos.

Con el fin de evitar la formación de la amina terciaria se realizó un nuevo experimento a temperatura ambiente, aumentando la cantidad de PhSiH₃ a medio equivalente y añadiendo de nuevo un 5 mol% de catalizador en el segundo paso de la secuencia (entrada 4). Bajo estas condiciones, la imina **4bb** se redujo completamente obteniéndose la *N*-bencilanilina **5bb** como único producto de reacción y aislándose con un rendimiento del 72%. Alternativamente, se obtuvo el mismo resultado en un tiempo inferior, llevando a cabo la reacción a 80 °C bajo calentamiento convencional (entrada 5).

También se realizaron ensayos utilizando diferentes silanos (entradas 6-10) bajo las condiciones en las que se obtuvo conversión completa con $PhSiH_3$ (entrada 4). La cantidad de cada silano se ajustó en función del número de hidruros que presenta cada uno de ellos en comparación con $PhSiH_3$ y que, previsiblemente, pueden reaccionar. Así, se realizaron diferentes pruebas con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS) (0,7 equiv, entrada 6), PMHS (1 equiv, entrada 7), Et_2SiH_2 (0,7 equiv, entrada 8), Ph_2SiH_2 (0,7 equiv, entrada 9) y $PhMe_2SiH$ (1 equiv, entrada 10). Sin embargo, con ninguno de estos silanos se consiguió la reducción completa de la imina **4bb** siendo, de todos ellos, el TMDS el silano que condujo a mayor conversión (entrada 6).

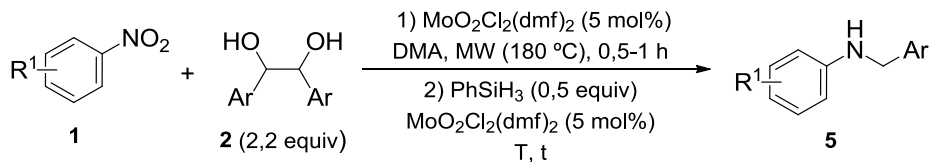
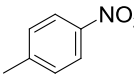
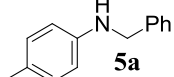
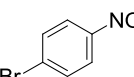
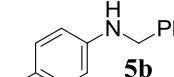
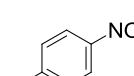
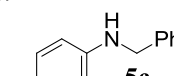
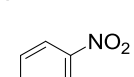
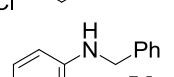
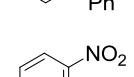
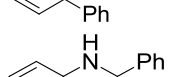
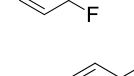
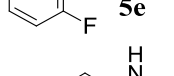
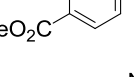
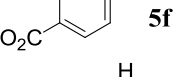
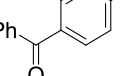
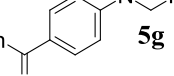
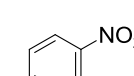
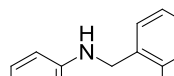
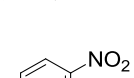
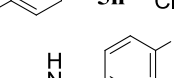
Por otra parte, se realizó un experimento para comprobar si el pinacol (**2a**) era capaz de reducir la imina **4bb** a la *N*-bencilanilina **5bb** (entrada 9). Sin embargo, en este caso se observó una conversión prácticamente nula, siendo la imina **4bb** el producto mayoritario del proceso.

Finalmente, se llevó a cabo un ensayo con el objetivo de determinar si es posible llevar a cabo el proceso global en un solo paso de reacción, para lo cual se adicionó medio equivalente de $PhSiH_3$ a la mezcla de reacción inicial (entrada 10). Sin embargo, en estas condiciones de reacción el sistema no evolucionó hacia la formación del producto **5** esperado, observándose únicamente productos de degradación. Este resultado podría deberse a que en esas condiciones de reacción la presencia del $PhSiH_3$ interferiría en el proceso inicial de reducción del nitroareno **1** con el pinacol (**2a**).

1.2.3.2. Alcance de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la obtención de la *N*-bencilanilina **5bb**, a partir del nitroareno **1b** y el glicol **2b**, se procedió a estudiar el alcance del proceso empleando diferentes compuestos nitroaromáticos **1**, así como varios 1,2-dioles secundarios bencílicos **2b-d** (Tabla 1.3).

Tabla 1.3 Síntesis de las *N*-bencilanilinas **5** a partir de los nitroarenos **1**

							
Ent.	Sustrato	2	Ar	T (°C)	t (h)	Producto	Rto. (%) ^a
1	 1b	2b	Ph	t.a.	0,5	 5a	72
2	 1a	2b	Ph	t.a.	6	 5b	73
3	 1g	2b	Ph	80	2	 5c	63
4	 1c	2b	Ph	80	16	 5d	65
5	 1α	2b	Ph	80	6	 5e	57
6	 1o	2b	Ph	80	2	 5f	76
7	 1r	2b	Ph	80	2	 5g	65
8	 1b	2c	2-ClC ₆ H ₄	80	2	 5h	59
9	 1c	2d	4-BrC ₆ H ₄	80	8	 5i	55
10	 1o	2d	4-BrC ₆ H ₄	80	2	 5j	58

^aRendimiento de producto aislado **5** referido al nitroareno **1** de partida.

Los diferentes nitrocompuestos **1** se hicieron reaccionar en primer lugar con 2,2 equivalentes del correspondiente glicol **2** y un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, en DMA a 180 °C bajo irradiación con microondas. La formación de la correspondiente imina **4** como único producto de esta primera reacción se comprobó empleando cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM).

A continuación, se añadió al medio de reacción otro 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ y medio equivalente de $PhSiH_3$ y, en función del sustrato, se dejó reaccionar a temperatura ambiente o a 80 °C durante el tiempo necesario para completar la reducción, obteniéndose así las correspondientes *N*-bencilanilinas **5** que, finalmente, fueron asiladas mediante cromatografía en columna.

Como se observa en la Tabla 1.3, esta metodología permite emplear diferentes nitroarenos **1** y 1,2-dioles secundarios bencílicos **2b-d**, para proporcionar las correspondientes *N*-bencilanilinas funcionalizadas **5**, con diferentes características electrónicas y estéricas, con buenos rendimientos referidos al compuesto nitroaromático de partida **1**.

En cuanto al nitroareno **1**, se ha demostrado que este proceso tolera la presencia de diferentes sustituyentes y grupos funcionales tales como alquilo (entradas 1 y 8), arilo (entradas 4 y 9), halógeno (entradas 2, 3 y 5) y grupos carbonilo (entradas 6, 7 y 10). Por lo que respecta al glicol **2**, esta reacción también tolera la presencia de sustituyentes halógeno en el resto aromático del fragmento proveniente del glicol como es el caso de los dioles **2c,d** (entradas 8-10).

Cabe destacar que la presencia de sustituyentes voluminosos en posición *orto* respecto al grupo nitro no impide la transformación, como evidencia el empleo de 2-nitrobifenilo (**1c**) (entradas 4 y 9). Igual ocurre cuando se emplea un diol que presenta un sustituyente en la posición *orto* del anillo aromático, como es el caso del glicol **2c** (entrada 8).

Como conclusión de este apartado podemos decir que hemos desarrollado un proceso secuencial “*one pot*” en dos pasos para la obtención de *N*-bencilanilinas **5** a partir de nitroarenos **1** y glicoles secundarios bencílicos **2b-d**, a través de una secuencia que implica la reducción del nitrocompuesto **1** a la correspondiente anilina **3**, la formación *in situ* de la imina **4** por condensación con el subproducto carbonílico de la reducción, y su posterior reducción con $PhSiH_3$, empleando como catalizador para ambas reducciones el complejo $MoO_2Cl_2(dmf)_2$.

1.3. SÍNTESIS DE α -AMINOFOSFONATOS A PARTIR DE NITROARENOS

1.3.1. Introducción

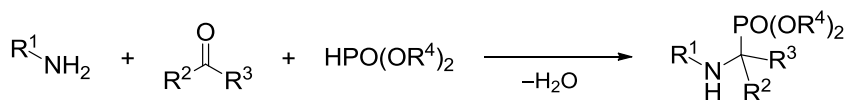
Los α -aminofosfonatos constituyen una clase importante de compuestos que presentan una estructura análoga a los α -aminoácidos (Figura 1.3), mostrando muchos de ellos actividad biológica, como demuestran los estudios sobre su empleo potencial como inhibidores enzimáticos,¹⁵⁰ antibióticos,¹⁵¹ antivirales,¹⁵² o agentes antitumorales.¹⁵³



Figura 1.3

1.3.2. Métodos descritos para la preparación de α -aminofosfonatos

La metodología más extendida para llevar a cabo la síntesis de α -aminofosfonatos es la reacción de Kabachnik-Fields,¹⁵⁴ desarrollada por ambos autores de manera independiente, que consiste en un proceso multicomponente en el cual se condensan aminas con carbonilos para formar *in situ* las correspondientes iminas que, posteriormente, reaccionan con fosfitos presentes en el medio de reacción, generándose así los correspondientes α -aminofosfonatos (Esquema 1.36).



Esquema 1.36

En las últimas décadas han sido desarrollados numerosos métodos catalíticos que permiten obtener α -aminofosfonatos a través de la reacción de

¹⁵⁰E. Alonso, E. Alonso, A. Solis, C. del Pozo, *Synlett* **2000**, 698.

¹⁵¹L. Maier, H. Spörr, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 61, 69.

¹⁵²A. K. Bhattacharya, K. C. Rana, C. Pannecouque, E. De Clercq, *ChemMedChem* **2012**, 7, 1601.

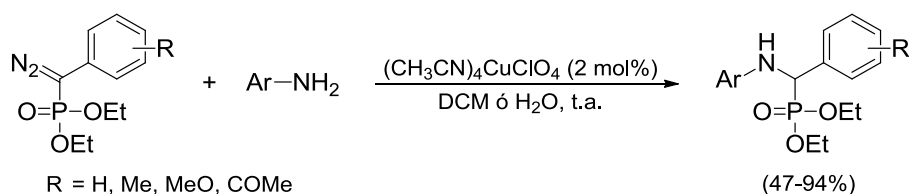
¹⁵³(a) I. Kraicheva, A. Bogomilova, I. Tsacheva, G. Momekov, K. Troev, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3363.

(b) A. K. Bhattacharya, D. S. Raut, K. C. Rana, I. K. Polanki, M. S. Khan, S. Iram, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 66, 146.

¹⁵⁴(a) M. I. Kabachnik, T. Ya. Medved, *Dolk. Akad. Nauk. SSSR* **1952**, 83, 689. (b) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

Kabachnik-Fields. En general, estos procesos emplean como catalizadores alcóxidos de metales alcalinos como NaOEt,¹⁵⁵ ácidos de Brønsted como HClO₄/SiO₂,¹⁵⁶ y, fundamentalmente, ácidos de Lewis tales como SnCl₄,¹⁵⁷ SnCl₂,¹⁵⁸ MgBr₂, BF₃·Et₂O,¹⁵⁹ FeCl₃ o CuCl₂,¹⁶⁰ InCl₃,¹⁶¹ TiO₂,¹⁶² o Yb(OTf)₃/MgSO₄.¹⁶³ Más recientemente, se ha descrito el empleo de catalizadores más sostenibles que permiten llevar a cabo esta transformación eficazmente, como es el caso del ácido fenilfosfónico empleado por Ordóñez y col.,¹⁶⁴ o la utilización de sales de amonio cuaternarias descrita por Xu y Yu.¹⁶⁵

También recientemente se han desarrollado metodologías alternativas que permiten preparar α -aminofosfonatos mediante procesos de activación C–H,¹⁶⁶ reducción de α -iminofosfonatos,¹⁶⁷ o reacciones de inserción de carbenos como la desarrollada por Ramakrishna y col.¹⁶⁸ Este método permite obtener α -aminofosfonatos en condiciones suaves empleando diazocompuestos, que presentan un grupo fosfonato en su estructura, como precursores de carbenos que se insertan en el enlace N–H de diversas anilinas bajo catálisis con sales de Cu(I) (Esquema 1.37).



Esquema 1.37

Por su parte, Wang y McDonald han desarrollado otra estrategia sintética que permite acceder a derivados de α -aminofosfonatos mediante la α -aminación electrofílica de fosfonatos y óxidos de fosfina con *O*-benzoilhidroxilaminas, a

¹⁵⁵A. N. Pudovik, *Chem. Abstr.* **1953**, 47, 4300.

¹⁵⁶M. T. Maghsoodlou, S. M. Habibi-Khorassani, R. Heydari, N. Hazeri, S. S. Sajadikhah, M. Rostamizadeh, *Arab. J. Chem.* **2011**, 4, 481.

¹⁵⁷S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90.

¹⁵⁸R. Gallardo-Macias, K. Nakayama, *Synthesis* **2010**, 57.

¹⁵⁹K. Matsumoto, J. Sawayama, S. Hirao, N. I. Nishiwaki, R. Sugimoto, K. Saigo, *Chirality* **2014**, 26, 614.

¹⁶⁰Z. Rezaei, S. Khabnadideh, K. Zomorodian, K. Pakshir, S. Nadali, N. Mohtashami, E. F. Mirzaei, *Int. J. Med. Chem.* **2011**, Art. ID 678101.

¹⁶¹B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1141.

¹⁶²M. Hosseini-Sarvari, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5459.

¹⁶³C. Qian, T. Huang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4125.

¹⁶⁴M. Bedolla-Medrano, E. Hernández-Fernández, M. Ordóñez, *Synlett* **2014**, 25, 1145.

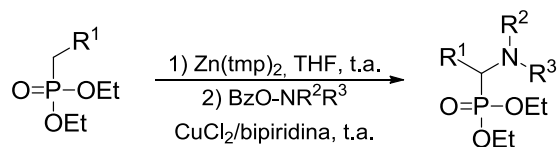
¹⁶⁵Y.-Q. Yu, D.-Z. Xu, *Synthesis* **2015**, 47, 1869.

¹⁶⁶Z. Yan, B. Wu, X. Gao, M.-W. Chen, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* **2016**, 18, 692.

¹⁶⁷G. Hu, W. Chen, D. Ma, Y. Zhang, P. Xu, Y. Gao, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (4), 1704.

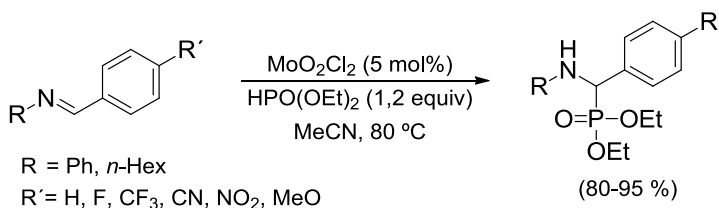
¹⁶⁸K. Ramakrishna, J. M. Thomas, C. Sivasankar, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9826.

través de intermedios α -zincatos de fosfonatos, empleando catalizadores de cobre (Esquema 1.38).¹⁶⁹



Esquema 1.38

En cuanto a procesos que emplean complejos de molibdeno cabe recordar, como se mostró en los *Antecedentes Generales* (Apartado D.2),⁸⁷ que Fernandes y col. habían descrito la síntesis de α -aminofosfonatos a partir de iminas y dietilfosfito, catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) (Esquema 1.39). Empleando este sistema catalítico es posible acceder a una variedad de α -aminofosfonatos con buenos rendimientos. La principal limitación que presenta esta metodología es el acceso a los materiales de partida puesto que, como ya se ha expuesto, muchas iminas son inestables y/o presentan dificultades para su aislamiento. Para este proceso se ha planteado un mecanismo idéntico al descrito para la formación de α -hidroxifosfonatos, mostrado en el Esquema A.57 de los *Antecedentes Generales*, en el cual la imina participa en sustitución del aldehído.⁸⁸

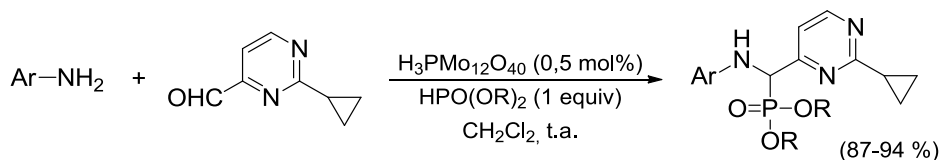


Esquema 1.39

También Reddy y col. han descrito el empleo de ácido fosfomolibdico como catalizador de la reacción de Kabachnik-Fields para llevar a cabo la síntesis de α -aminofosfonatos con interés farmacológico a partir de anilinas y un aldehído heteroaromático (Esquema 1.40).¹⁷⁰

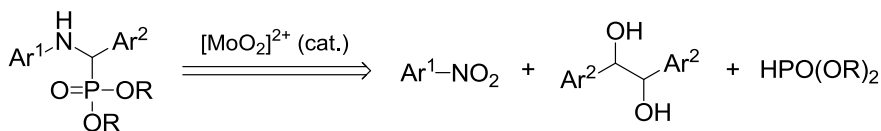
¹⁶⁹S. L. McDonald, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1867.

¹⁷⁰P. S. Reddy, P. V. G. Reddy, S. M. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3336.



Esquema 1.40

Teniendo en cuenta estos antecedentes, decidimos explorar la posibilidad de desarrollar un proceso que permitiera acceder a α -aminofosfonatos a partir de los compuestos nitroaromáticos **1** empleando glicoles secundarios bencílicos como agentes reductores bajo catálisis con $[MoO_2]^{2+}$, en una secuencia tándem que implicaría la formación *in situ* de las iminas **4** y su posterior reacción con fosfitos (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

1.3.3. Discusión de resultados

1.3.3.1. *Optimización del proceso*

Con el objetivo de determinar las condiciones adecuadas para la síntesis de los α -aminofosfonatos **6** se llevaron a cabo varios ensayos empleando como sustratos modelo el nitroareno **1b** y el 1,2-diol **2b**, precursores de la imina **4bb** generada *in situ* en la primera etapa, bajo las condiciones descritas en el apartado anterior (véase Apartado 1.1.3.2 y 1.2.3.1), y dietilfosfito. Para ello se realizaron una serie de ensayos en los que, en la segunda etapa de reacción, se modificaron la cantidad de fosfito empleada y la temperatura de reacción (Tabla 1.4). Al final de cada ensayo se realizó un último paso con el fin de neutralizar el fosfito remanente y facilitar el proceso de extracción, que consiste en la adición de 3 mL de agua y calentamiento a 100 °C durante 5 minutos.

En un primer experimento, se añadió un equivalente de dietilfosfito al crudo de reacción que contiene la imina **4bb**, comprobada su formación por CG-EM tras la reducción inicial del sustrato modelo **1b** con el glicol **2b** y, tras 30 minutos de reacción a 80 °C bajo irradiación con microondas, se observó una conversión de la imina **4bb** de únicamente un 7% (entrada 1). Ensayos posteriores, en los que se aumentó la cantidad de fosfito a 2 y 3 equivalentes, solo mostraron un ligero incremento de la conversión (entradas 2 y 3).

Tabla 1.4 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de **6a**

Entrada ^a	HPO(OEt) ₂ (equiv)	MoO ₂ Cl ₂ (dmf) ₂ (mol%)	T (°C)	Conversión ^b (%)
1	1	–	80	7
2	2	–	80	18
3	3	–	80	40
4	3	5	80	82
5	3	5	100	99 (65) ^c
6 ^d	3	5	180	Degradación

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de 4-nitrotolueno **1b**. ^bLa conversión se determinó por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción o mediante CG-EM. ^cRendimiento de producto aislado **6a** referido al nitroareno **1b** de partida. ^dReacción llevada a cabo en un único paso.

En este punto, decidimos realizar un nuevo ensayo en el cual también se añadió, junto con el fosfito, una segunda carga de 5 mol% del catalizador (entrada 4). Bajo estas condiciones el avance de la reacción aumentó considerablemente, aunque sin alcanzarse conversión completa, observación que parece indicar la parcial descomposición de las especies catalíticas de molibdeno en el primer paso de la secuencia de reacción. Finalmente, consideramos aumentar la temperatura de reacción hasta 100 °C (entrada 5). En estas condiciones se alcanzó conversión completa, aislándose el α -aminofosfonato **6a** con un rendimiento del 65% referido al nitroareno **1b**.

Además, se evaluó la posibilidad de llevar a cabo la reacción en un solo paso realizando un ensayo en el cual se añadió dietilfosfito desde el principio de la reacción junto con el nitroareno **1b**, el glicol **2b** y el complejo de dioxomolibdeno(VI) (entrada 6). En este caso, el sistema no evolucionó hacia la formación del producto **6a**, observándose en el crudo de reacción únicamente una mezcla de productos de degradación. Este resultado se debe probablemente a que la presencia de fosfito interfiere en el proceso catalítico inicial de reducción del nitroareno **1**.

1.1.3.2. Alcance de la reacción

En vista del buen resultado obtenido en la preparación del α -aminofosfonato **6a**, se decidió emplear las condiciones establecidas como óptimas para ensayar la reacción de varios nitroarenos **1** con los dioles secundarios bencílicos **2b,c,e** y dos fosfitos diferentes, con el objetivo de establecer el alcance de la reacción (Tabla 1.5).

Los diferentes nitrocompuestos **1** se hicieron reaccionar, en primer lugar, con 2,2 equivalentes del correspondiente glicol **2** y un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ en DMA a 180 °C bajo irradiación con microondas. La formación de la correspondiente imina **4**, como producto de esta primera reacción, se comprobó empleando cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). A continuación, se añadió al medio de reacción otro 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ y, en función del sustrato, 2–5 equivalentes del correspondiente fosfito. La mezcla obtenida se dejó reaccionar a 100 °C bajo irradiación con microondas durante 30–40 minutos, obteniéndose así los correspondientes α -aminofosfonatos **6**. Por último, se neutralizó el exceso de fosfito añadiendo 3 mL de agua y calentando a 100 °C durante 5 minutos. Finalmente, los productos **6** se aislaron mediante cromatografía en columna.

Como se muestra en la Tabla 1.5, este proceso permite acceder con buenos rendimientos a diversos α -aminofosfonatos **6** que presentan diferentes grupos funcionales y modelos de sustitución, en función del nitroareno **1**, el diol **2** y el fosfito empleados. Se ha demostrado que esta metodología tolera el empleo de nitroarenos **1** que presentan distintos sustituyentes y grupos funcionales tales como alquilo (entradas 1, 7, 9 y 10), arilo (entrada 3) o halógeno en cualquier posición del anillo (entradas 4-9). Cabe destacar que la presencia de sustituyentes en la posición contigua al grupo nitro no interfiere en el transcurso de la reacción, como demuestra la presencia de metilo, fenilo o flúor en posición *orto* (entradas 3, 6, 7 y 9).

Por otra parte, ha sido posible emplear glicoles secundarios bencílicos **2** que presentan sustituyentes en el anillo aromático como metoxilo (entrada 8) y cloro (entrada 10). También es destacable que este proceso permite el empleo tanto de dietilfosfito como de dimetilfosfito (entradas 9 y 10). Sin embargo, cuando se añadió difenilfosfito no se pudo acceder a los correspondientes α -aminofosfonatos.

Tabla 1.5 Síntesis de los α -aminofosfonatos **6** a partir de los nitroarenos **1**

Ent.	1	G ^a	2	Ar	Fosfito R	Equiv n	Producto	Rto. (%) ^b
1	1b	4-Me	2b	Ph	Et	3		6a 65
2	1β	H	2b	Ph	Et	2		6b 62
3	1c	2-Ph	2b	Ph	Et	5		6c 68
4	1i	3,4,5-Cl ₃	2b	Ph	Et	4		6d 60
5	1a	4-Br	2b	Ph	Et	3		6e 77
6	1α	2-F	2b	Ph	Et	3		6f 71
7	1γ	5-Cl-2-Me	2b	Ph	Et	4		6g 78 61 ^c
8	1a	4-Br	2e	4-MeOC ₆ H ₄	Et	3		6h 66
9	1γ	5-Cl-2-Me	2b	Ph	Me	5		6i 62
10	1b	4-Me	2c	2-ClC ₆ H ₄	Me	5		6j 69

^aPosición del sustituyente G referida al grupo nitro. ^bRendimiento de producto aislado **6** referido al nitroareno **1** de partida. ^cProceso completo llevado a cabo empleando calentamiento convencional en lugar de irradiación con microondas.

Considerando los resultados descritos en este apartado se puede concluir que hemos desarrollado un nuevo proceso “*one pot*” para la obtención de α -aminofosfonatos **6**, a partir de nitroarenos **1** y los glicoles secundarios bencílicos **2b-d**, mediante una secuencia de reacciones que implica la reducción del nitrocompuesto **1** a su correspondiente anilina **3**, la formación *in situ* de la imina **4** por condensación con el subproducto carbonílico de la reducción, y su posterior reacción con un dialquilsfosfito, empleando el mismo complejo de dioxomolibdeno(VI) como catalizador en ambas reacciones.

1.4. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 1* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

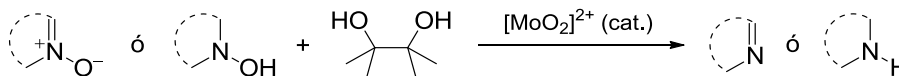
- Se ha demostrado que el pinacol (**2a**), en combinación con el complejo de dioxomolibdeno(VI) $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, es un nuevo agente reductor eficiente para la reducción de compuestos nitroaromáticos **1** a sus correspondientes anilinas **3** con excelentes rendimientos. Se ha comprobado que este nuevo proceso tolera la presencia de una amplia variedad de sustituyentes y grupos funcionales susceptibles de ser reducidos, constituyéndose como una eficaz alternativa a los métodos descritos en la literatura.
- Se ha desarrollado un nuevo proceso secuencial “*one pot*” catalizado por $[\text{MoO}_2]^{2+}$ para la obtención eficiente de *N*-bencilanilinas **5** a partir de nitroarenos **1** y glicoles **2** empleando PhSiH_3 . La secuencia de reacciones implica una primera etapa de reducción del nitroareno **1** con el glicol **2**, la posterior formación *in situ* de la correspondiente imina **4** por condensación de la anilina **3** y el subproducto carbonílico generado en la primera etapa de reacción y, finalmente, una segunda reducción de la imina **4** con PhSiH_3 , empleando como catalizador de ambas reducciones el mismo complejo de dioxomolibdeno(VI).
- Del mismo modo se ha desarrollado otro nuevo método “*one pot*” empleando este sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /glicol que permite acceder a α -aminofosfonatos **6** a partir de nitroarenos **1**, glicoles **2** y dialquilsfosfitos. En este caso, el tratamiento de la imina **4** formada *in situ* con dialquilsfosfitos genera los α -aminofosfonatos **6** con buenos rendimientos.

CAPÍTULO 2. REACCIONES DE REDUCCIÓN DE ENLACES N–O CON PINACOL CATALIZADAS POR $[\text{MoO}_2]^{2+}$

2.0. OBJETIVO

Con el trabajo de investigación desarrollado en el *Capítulo 1* se demostró que el pinacol (**2a**) puede actuar como agente reductor estequiométrico, en procesos de transferencia de oxígeno catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI), para la desoxigenación de los compuestos nitroaromáticos **1**, obteniéndose las correspondientes anilinas **3** como único producto de reacción.

Teniendo en cuenta estos resultados nos propusimos, como siguiente objetivo de nuestra investigación, evaluar la posible aplicación de este sistema catalítico a la reducción de otros grupos funcionales que presentan enlaces N–O, tales como *N*-óxidos y *N*-hidroderivados (Esquema 2.1). Y así, en este *Capítulo* se expondrán los resultados obtenidos tras este estudio.



Esquema 2.1

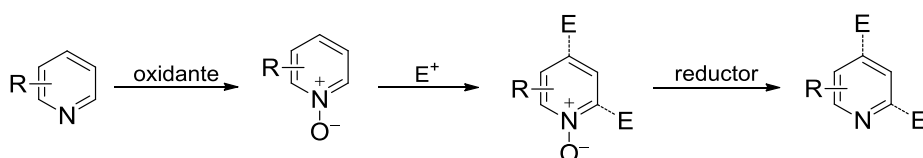
2.1. REDUCCIÓN DE *N*-ÓXIDOS DE COMPUESTOS *N*-HETEROAROMÁTICOS

2.1.1. Introducción

Para comenzar este estudio nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la desoxigenación de *N*-óxidos de compuestos *N*-heteroaromáticos mediante el proceso catalítico desarrollado para los nitroderivados, teniendo en cuenta que nuestro grupo de investigación ya había descrito la reducción de estos *N*-óxidos empleando compuestos de fósforo(III) en presencia de complejos de dioxomolibdeno(VI).¹⁷¹

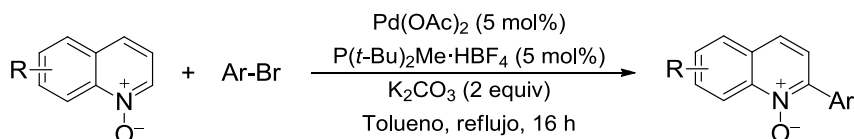
¹⁷¹J. Escribano: Tesis doctoral, Universidad de Burgos, 2008.

La reducción de *N*-óxidos es una transformación de gran importancia tanto en el campo de la Biología como en el de la Química.¹⁷² En Síntesis Orgánica, los *N*-óxidos heteroaromáticos se encuentran presentes en muchas y variadas transformaciones, cuya química ha experimentado un interés creciente en los últimos años.¹⁷³ Especialmente destacable es su empleo como grupo director temporal en reacciones de sustitución electrofílica aromática sobre compuestos *N*-heteroaromáticos tales como piridinas, quinolinas e isoquinolinas (Esquema 2.2). Normalmente, después de la introducción del electrófilo, se requiere la reducción selectiva del grupo *N*-óxido frente al resto de sustituyentes presentes en la molécula. Por lo tanto, la puesta a punto de sistemas reductores quimioselectivos es fundamental para el éxito de esta estrategia sintética.



Esquema 2.2

También es reseñable en este campo la funcionalización catalítica de *N*-óxidos mediante reacciones de activación de enlaces C–H dirigidas por el comportamiento como base de Lewis del *N*-óxido.^{173a,174} Estas metodologías suponen una estrategia útil para la funcionalización de heterociclos. A modo de ejemplo, en el Esquema 2.3, se muestra la arilación regioselectiva de *N*-óxidos de quinolina catalizada por complejos de paladio.¹⁷⁵ Habitualmente, después de la funcionalización, también se requiere la reducción selectiva del *N*-óxido para obtener el heterociclo deseado.



Esquema 2.3

¹⁷²T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, B. M. Trost, I. Fleming (Eds.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pág. 390.

¹⁷³(a) J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642. (b) Y. Wang, L. Zhang, *Synthesis* **2015**, 47, 289.

¹⁷⁴Algunos ejemplos recientes: (a) G. Yan, A. J. Borah, M. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2375. (b) Y. Tan, F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3683.

¹⁷⁵L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J.-P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.

2.1.2. Antecedentes bibliográficos

Existen numerosos métodos descritos en la literatura para llevar a cabo la reducción de *N*-óxidos de compuestos heterocíclicos nitrogenados, por lo que en este apartado no se pretende hacer una revisión exhaustiva de los mismos. Aún así, se van a describir los procedimientos más habituales empleados para conseguir esta transformación.

Y así, se han desarrollado métodos muy diversos que emplean como agentes reductores compuestos de fósforo(III),¹⁷⁶ azufre,¹⁷⁷ especies metálicas tales como titanio en distintos estados de oxidación,¹⁷⁸ HSnBu₃,¹⁷⁹ SmI₂,¹⁸⁰ AlI₃,¹⁸¹ In/NH₄Cl o InCl₃,¹⁸² Zn/HCO₂NH₄,¹⁸³ Ga/H₂O,¹⁸⁴ BiCl₃/In,¹⁸⁵ o Fe/CO₂/H₂O.¹⁸⁶ Aunque también es posible llevar a cabo esta transformación por reducción con H₂, catalizada por Pd/C o Ni Raney, el empleo de estas metodologías se encuentra limitado por su reducida quimioselectividad. También se encuentran descritos ejemplos que emplean irradiación con microondas como método de calentamiento, como es el caso del proceso desarrollado por Fuentes y Clarke catalizado por el sistema Pd(OAc)₂/dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) para reducir varios *N*-óxidos de piridina con Et₃N.¹⁸⁷

Por otra parte, cabe destacar el empleo del bis(pinacolato)diboro [(pinB)₂] y del bis(catecolato)diboro [(catB)₂] como agentes reductores de diversos *N*-óxidos de compuestos heterocíclicos, descrito recientemente por el grupo de Lakshman (Esquema 2.4).¹⁸⁸ Empleando esta metodología también es posible llevar a cabo la desoxigenación de varios *N*-óxidos de anilinas y aminas alifáticas.

¹⁷⁶(a) E. Haward, W. F. Olszewski, *J. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1483. (b) T. R. Emerson, C. W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1962**, 17, 1917.

¹⁷⁷H. Kagami, S. Motoki, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1267.

¹⁷⁸(a) M. Malinoswaki, *Synthesis* **1987**, 732. (b) R. Balicki, L. Kaczmarek, M. Malinowski, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 897. (c) R. Balicki, *Chem. Ber.* **1990**, 647.

¹⁷⁹B. Jousseume, E. Chanson, *Synthesis* **1987**, 55.

¹⁸⁰Y. Zhang, R. Lin, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 329.

¹⁸¹D. Konwar, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Synthesis* **1990**, 337.

¹⁸²(a) J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, M. Muralidhar Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2663. (b) M. H. Ilias, D. C. Barman, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1877.

¹⁸³R. Balicki, M. Cybulski, G. Maciejewski, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 4137.

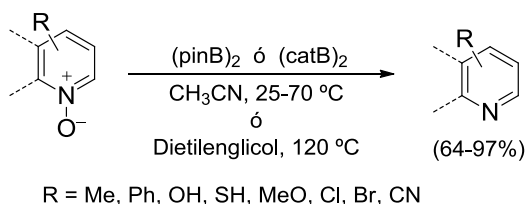
¹⁸⁴J. H. Han, K. I. Choi, B. W. Yoo, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3197.

¹⁸⁵B. W. Yoo, J. W. Choi, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3550.

¹⁸⁶R. Ma, A.-H. Liu, C.-B. Huang, X.-D. Li, L.-N. He, *Green Chem.* **2013**, 15, 1274.

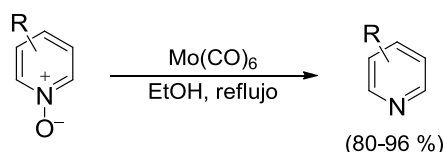
¹⁸⁷J. A. Fuentes, M. L. Clarke, *Synlett* **2008**, 17, 2579.

¹⁸⁸H. P. Kokatla, P. F. Thomson, S. Bae, V. R. Doddi, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7842.



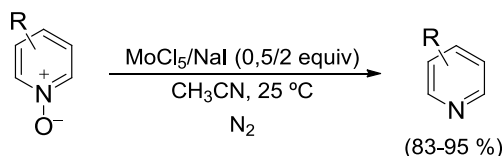
Esquema 2.4

También existen procedimientos que emplean diferentes especies de molibdeno en cantidades estequiométricas para llevar a cabo la reducción de *N*-óxidos. Así, el tetratiomolibdato de benciltrietilamonio, $(PhCH_2NEt_3)_2MoS_4$, ha sido empleado como agente reductor selectivo de *N*-óxidos de amina y nitronas, obteniéndose las aminas e iminas correspondientes.¹⁸⁹ Por otra parte, Yoon y col. describieron la reducción de *N*-óxidos de piridina con $Mo(CO)_6$, que conduce a las piridinas correspondientes con altos rendimientos (Esquema 2.5).¹⁹⁰



Esquema 2.5

Posteriormente, Park y Yoo emplearon una combinación de $MoCl_5$ y NaI como sistema reductor de *N*-óxidos heteroaromáticos en condiciones suaves (Esquema 2.6).¹⁹¹



Esquema 2.6

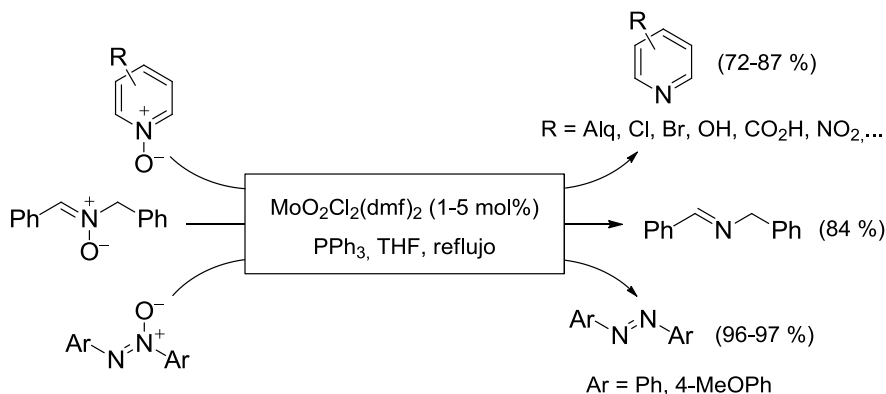
También se han desarrollado métodos que emplean complejos de molibdeno en cantidades catalíticas. Como se ha comentado en el Apartado C.1 de los *Antecedentes Generales*, nuestro grupo de investigación puso a punto un nuevo procedimiento para llevar a cabo la desoxigenación quimioselectiva de

¹⁸⁹P. Ilankumaran, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4881.

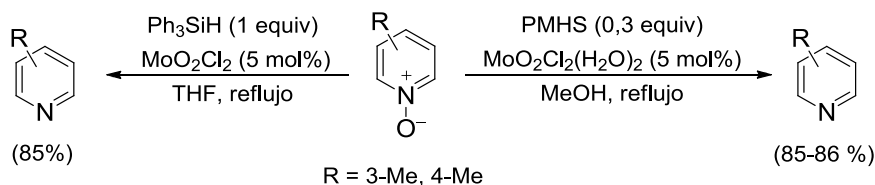
¹⁹⁰B. W. Yoo, J. W. Choi, C. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 125.

¹⁹¹B. W. Yoo, M. C. Park, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1646.

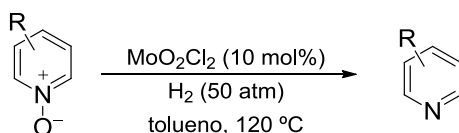
N-óxidos heteroaromáticos, nitronas y azobencenos con trifenilfosfina, catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, el cual permite acceder a los correspondientes heterociclos, iminas y azoderivados con buenos rendimientos (Esquema 2.7).³²



Posteriormente, Fernandes y Romão describieron el empleo de silanos como grupos oxoaceptores en la reducción de *N*-óxidos de 3- y 4-metilpiridina catalizada por complejos de diclorodioxomolibdeno(VI) (Esquema 2.8),⁵³ aunque el alcance de la reacción se encuentra limitado a esos dos sustratos. Cabe destacar que los inconvenientes que presenta el empleo de Ph_3SiH , desde el punto de vista medioambiental, pueden mitigarse empleando en su lugar PMHS.



En este mismo sentido, en 2009, Royo y Reis emplearon el complejo MoO_2Cl_2 como catalizador para la desoxigenación de *N*-óxidos de piridina con H_2 aunque fue necesario el empleo de elevadas temperaturas y presiones, suponiendo un grave inconveniente experimental (Esquema 2.9).⁵⁷



Esquema 2.9

2.1.3. Discusión de resultados

2.1.3.1. *Optimización del proceso*

Teniendo en cuenta las condiciones desarrolladas para la reducción de nitroarenos **1** con pinacol (**2a**), catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), bajo irradiación con microondas descrita en el *Capítulo 1*, decidimos explorar la viabilidad de la desoxigenación de *N*-óxidos de piridina, quinolina e isoquinolina empleando esta metodología. Y así, llevamos a cabo un estudio sistemático para determinar las condiciones de reacción óptimas para la nueva desoxigenación propuesta.

Tomando como sustrato modelo el *N*-óxido de isoquinolina (**7a**), realizamos diversos ensayos para determinar el efecto que tienen sobre el proceso el disolvente empleado, la cantidad de reductor y de catalizador, así como la temperatura y el método de calentamiento (Tabla 2.1).

Se realizó un primer ensayo en el cual se trató **7a** con pinacol (**2a**) (1,1 equiv), empleando como disolvente DMA (1 mL), y 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ como catalizador, a 90 °C bajo irradiación con microondas (entrada 1). En estas condiciones se observó una desoxigenación del sustrato de tan solo un 7% por lo que se decidió aumentar progresivamente la temperatura con el fin de mejorar la conversión (entradas 2 y 3). Así, al llevar a cabo la reacción a 130 °C se produjo la reducción completa de **7a** a la isoquinolina **8a**, pudiéndose aislar con elevado rendimiento (entrada 3).

Cabe destacar que el producto **8a** se obtuvo con suficiente pureza tras una simple extracción del crudo de reacción en medio básico y sin necesidad de realizar una purificación posterior. Con esta operación se consigue eliminar completamente el catalizador, la DMA, la acetona generada como subproducto y los restos de pinacol.

Tabla 2.1 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de **7a** con pinacol (**2a**) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$

$\text{7a} + \text{2a (n equiv)} \xrightarrow[\text{Disolvente, } \Delta \text{ o MW (T), t}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (x mol\%)}} \text{8a}$

Entrada ^a	Disolvente	Pinacol (equiv)	[MoO ₂] ²⁺ (mol%)	T (°C)	t (min)	Conversión (Rto. %) ^b
1	DMA	1,1	5	90	30	7
2	DMA	1,1	5	110	30	36
3	DMA	1,1	5	130	30	100 (85)
4	DMA	1,1	2,5	130	30	33
5	DMA	1.1	0	130	30	0
6	DMA	0	5	130	30	0
7	DMA	0,5	5	130	30	49
8	—	3	5	130	30	100 (80)
9	Tolueno	1,1	5	130	30	100
10	CH ₃ CN	1,1	5	130	30	100
11	DMF	1,1	5	130	30	100
12 ^c	DMA	1,1	5	130	70	100 (77)
13 ^{c,d}	DMA	1,1	2,5	130	70	100 (87)

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del *N*-óxido de isoquinolina **7a**. ^bLa conversión se determinó por CG-EM o ¹H-RMN. Entre paréntesis, los rendimientos corresponden al producto aislado **8a**. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional. ^dReacción llevada a cabo con 1 g de *N*-óxido de isoquinolina **7a** en 10 mL de DMA.

Para determinar la eficacia del catalizador se realizó un ensayo en el cual se redujo su carga molar a un 2,5 mol%, observándose tan solo un 33% de conversión tras 30 min a 130 °C (entrada 4). Del mismo modo se comprobó que la presencia del catalizador es determinante para la reacción de desoxigenación puesto que, al realizar un ensayo en su ausencia, no se producía reducción alguna (entrada 5). El mismo resultado se obtuvo cuando se realizó un ensayo en ausencia de agente reductor (entrada 6). Además, se comprobó que es necesario un equivalente de pinacol para obtener conversión completa, puesto que al llevar a cabo la reducción con medio equivalente de pinacol la conversión fue del 49% (entrada 7).

Teniendo en cuenta que el punto de fusión del pinacol es relativamente bajo (40–43 °C), se pudo llevar a cabo la transformación sin necesidad de un

disolvente adicional, actuando el pinacol como agente reductor y disolvente al mismo tiempo. Para garantizar la homogeneidad del medio de reacción se llevó a cabo la reducción del sustrato modelo empleando un ligero exceso de pinacol (3 equiv) y en ausencia de otro disolvente, observándose transformación completa y aislándose la isoquinolina **8a** con elevado rendimiento (entrada 8).

También se ensayó el proceso empleando distintos disolventes (entradas 9–11), encontrándose en todos los casos la completa desoxigenación del sustrato modelo **7a**. Sin embargo, la DMA es el disolvente que reúne las mejores cualidades en cuanto a homogeneidad del medio de reacción, estabilidad frente al calentamiento con radiación microondas y comportamiento en el proceso de extracción y, por ello, se seleccionó la DMA como disolvente óptimo.

Con el fin de determinar la viabilidad de esta transformación empleando calentamiento convencional, en lugar de radiación microondas, se realizó un ensayo empleando las mismas condiciones que habíamos encontrado como óptimas para el calentamiento con microondas (entrada 3). En este caso, también se observó que la transformación tenía lugar aunque, como era de esperar, fue necesario un tiempo de reacción mayor para obtener la desoxigenación completa de **7a** (entrada 12).

Finalmente, se llevó a cabo un experimento para determinar la escalabilidad del proceso. Para ello se hizo reaccionar 1 g de *N*-óxido de isoquinolina **7a** con 895 mg de pinacol (**2a**, 1,1 equiv) en 10 mL de DMA. La carga de catalizador se pudo disminuir en este caso al 2,5 mol%, observándose que la reacción transcurría con conversión completa en 70 min a 130 °C, empleando calentamiento convencional (entrada 13).

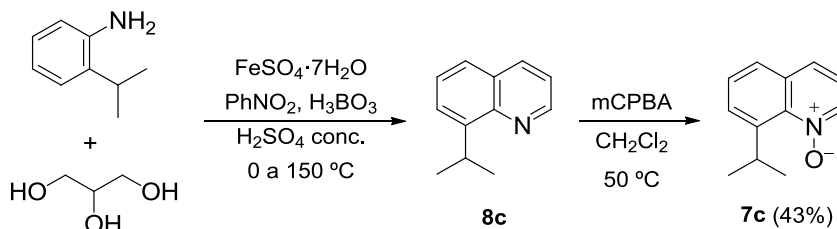
2.1.3.2. Síntesis de *N*-óxidos de partida

Una vez determinadas las condiciones experimentales óptimas para la reducción del sustrato modelo **7a**, decidimos evaluar el alcance de este proceso empleando una serie de *N*-óxidos heteroaromáticos accesibles comercialmente **7b**, **7d-e** y **7g-i**. De manera complementaria, se prepararon varios *N*-óxidos funcionalizados, tales como **7c**, **7f** y **7j-k**.

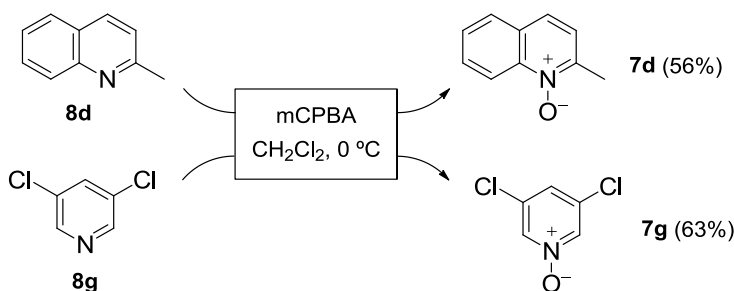
Así, el *N*-óxido de 8-isopropilquinolina (**7c**) se sintetizó en dos pasos (Esquema 2.10). En primer lugar se preparó, mediante la síntesis de Skraup, la quinolina **8c** a partir de 2-isopropilanilina y glicerol.¹⁹² A continuación, el crudo

¹⁹²N. Gandhamsetty, S. Joung, S.-W. Park, S. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16780.

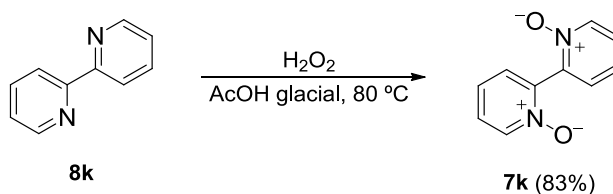
de reacción fue tratado con ácido *meta*-cloroperbenzoico (mCPBA), obteniéndose el *N*-óxido de quinolina correspondiente **7c**.¹⁹³



Por otra parte, tal como se muestra en el Esquema 2.11, los *N*-óxidos **7d** y **7g** se prepararon por oxidación de la 2-metilquinolina (**8d**) y la 3,5-dicloropiridina (**8g**) con mCPBA.¹⁹⁴



Por último, el *N,N'*-dióxido **7k** se preparó con buen rendimiento por tratamiento a reflujo de la 2,2'-bipiridina (**8k**) con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial (Esquema 2.12).¹⁹⁵



¹⁹³B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.

¹⁹⁴K. Yang, Y. Qiu, Z. Wang, S. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3151.

¹⁹⁵D. Zhang, J. P. Telo, C. Liao, S. E. Hightower, E. L. Clennan, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13567.

2.1.3.3. Alcance de la reacción

Empleando las condiciones óptimas encontradas para la reducción del *N*-óxido de isoquinolina **7a** como sustrato modelo, se procedió a generalizar la reacción empleando los *N*-óxidos heteroaromáticos **7b-k** (Tabla 2.2). Los diferentes heterociclos **7** se hicieron reaccionar con 1,1 equivalentes de pinacol (**2a**) y un 5 mol% de $MoO_2Cl_2L_2$ (siendo L: DMF o DMA) en DMA a 130 °C bajo irradiación con microondas. Como productos de reacción se obtuvieron, únicamente, los correspondientes compuestos heteroaromáticos **8**. El avance de la reacción fue monitorizado mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los productos **8** se aislaron con suficiente pureza mediante simple extracción en medio básico, por lo que no fue requerida la utilización de ninguna otra técnica de purificación adicional.

El empleo de este sistema catalítico permite desoxigenar diferentes *N*-óxidos de isoquinolina, quinolina o piridina **7**, con diferentes características electrónicas y estéricas de manera eficiente, para proporcionar los correspondientes productos de reducción **8**, con rendimientos de muy buenos a excelentes (Tabla 2.2).

De forma similar a la reducción de nitroarenos (*Capítulo 1*), se ha demostrado que este sistema catalítico tolera una amplia variedad de sustituyentes y grupos funcionales tales como alquilo (entradas 3 y 4), arilo (entrada 6), alcóxido (entradas 5 y 9), cloro (entrada 7), bromo (entrada 8) e incluso carboxilo libre (entrada 10). De esta forma, también se ha demostrado que es posible la reducción quimioselectiva de sustratos que presentan otros grupos funcionales susceptibles de ser reducidos. La tolerancia de grupos funcionales que presenta este sistema catalítico es similar a la que se había observado previamente por nuestro grupo empleando PPh_3 como reductor con el mismo complejo metálico como catalizador.³²

Cabe señalar que para la completa reducción del *N,N'*-dióxido de 2,2'-bipiridina (**7k**) se requirieron 2 equivalentes de pinacol (**2a**) (entrada 11), puesto que cuando se llevó a cabo la reacción con un solo equivalente de pinacol no fue posible acceder de manera selectiva al mono-*N*-óxido de 2,2'-bipiridina. En ese caso, también se observó la presencia en el crudo de reacción de pequeñas cantidades del producto **8k** y del sustrato **7k**.

Tabla 2.2 Reducción de los *N*-óxidos **7** a los compuestos **8** con pinacol (**2a**)

Entrada	Sustrato	7	t (min)	Producto	8	Rto. (%) ^a
1		7a	30		8a	85
2 ^b		7b	30		8b	83
3		7c	40		8c	86
4		7d	40		8d	83
5		7e	40		8e	93
6 ^b		7f	30		8f	85
7		7g	30		8g	95
8		7h	30		8h	94
9 ^b		7i	30		8i	87
10		7j	30		8j	84
11 ^{b,c}		7k	40		8k	87

^aRendimiento de producto aislado **8** referido al *N*-óxido de partida **7**. ^bL = DMA. ^cSe utilizaron 2,2 equiv de pinacol.

Por otro lado, es importante destacar que la presencia de grupos voluminosos próximos a la unidad N-óxido no afecta al transcurso de la reacción como demuestra la reducción del N-óxido de 8-*iso*-propilquinolina (**7c**), del N-óxido de 2-metilquinolina (**7d**) y del N,N'-dióxido de 2,2'-bipiridina (**7k**) (entradas 3, 4 y 11). Además, hay que remarcar que este procedimiento permite la reducción de N-óxidos de piridina que presentan sustituyentes en cualquiera de las posiciones del anillo.

Complementariamente se procedió a evaluar más en profundidad la quimioselectividad del proceso realizando una serie de experimentos en los cuales se llevó a cabo la reducción del N-óxido de 6-metoxiquinolina (**7e**) en presencia de diversos compuestos funcionalizados como aditivos y pinacol en relación equimolar, empleando las condiciones óptimas previamente encontradas (Tabla 2.3).

Nuevamente se observó una total quimioselectividad para la desoxigenación del sustrato **7e** frente a compuestos que presentan grupos potencialmente reducibles tales como halógeno (entradas 1 y 2), cetona (entrada 1), aldehído (entrada 2), éster (entrada 3), nitrilo (entrada 4), alquino (entrada 5) o sulfona (entrada 6), sin tan siquiera detectarse la reducción de estos grupos funcionales a nivel de trazas.

También es destacable que se observó la reducción selectiva del sustrato **7e** en presencia del óxido de *trans*-estilbeno (entrada 7), considerando que se ha descrito que los complejos de dioxomolibdeno(VI) son capaces de llevar a cabo la desoxigenación catalítica de epóxidos con fosfinas.⁴⁶ En este caso se detectaron en el bruto de reacción trazas de compuestos no identificados provenientes, probablemente, de la degradación del epóxido en las condiciones de reacción.

Considerando que la reducción de N-óxidos emplea el mismo sistema catalítico y condiciones de reacción similares a la desoxigenación de sulfóxidos⁶¹ y nitroarenos (*Capítulo 1*) y que, además, ha sido comprobada por nuestro grupo la reducción quimioselectiva de sulfóxidos frente a compuestos nitroaromáticos bajo esas condiciones,⁶¹ nos propusimos estudiar la reactividad relativa de estos tres grupos funcionales (N-óxidos, sulfóxidos y nitroaromáticos), con el fin de determinar si es posible la reducción selectiva de N-óxidos frente a estos grupos funcionales.

Tabla 2.3 Estudio de la reducción del *N*-óxido **7d** con pinacol (**2a**) en presencia de compuestos potencialmente reducibles

Entrada	Aditivo	Conversión <i>N</i> -óxido/Aditivo ^a
1		>99/1
2		>99/1
3		>99/1
4		>99/1
5		>99/1
6		>99/1
7 ^b		>99/1
8		>99/1
9 ^c		85/15

^aLa conversión se determinó por CG-EM y ¹H-RMN. ^bSe detectaron trazas de compuestos no identificados. ^cReacción llevada a cabo en DMF-*d*₇.

Con ese fin, se llevó a cabo una reacción empleando una mezcla equimolar de *N*-óxido de 6-metoxiquinolina (**7e**), *p*-bromonitrobenzoceno (**1a**) y pinacol (**2a**) (entrada 8). En estas condiciones se obtuvo exclusivamente la 6-metoxiquinolina (**8e**) mientras que el compuesto nitroaromático permaneció inalterado. La quimioselectividad encontrada en este caso era previsible, puesto que la reducción de nitroaromáticos en DMA requiere temperaturas de reacción apreciablemente superiores (160–170 °C) a las requeridas para la reducción de *N*-óxidos (~130 °C).

Por último, se realizó un experimento empleando el bis(*p*-tolil) sulfóxido como aditivo manteniendo la relación equimolar entre el *N*-óxido **7e**, el pinacol (**2a**) y el sulfóxido (entrada 9). En este caso, aunque se encontró una alta selectividad para la reducción del *N*-óxido frente al sulfóxido, también se observó una pequeña cantidad de bis(*p*-tolil) sulfuro por lo que se concluye que la selectividad no es completa.

El orden de reactividad encontrado tras llevar a cabo estos dos últimos experimentos puede ser explicado atendiendo a la basicidad relativa de los grupos funcionales implicados y, por lo tanto, a la capacidad que éstos presenten para coordinarse al centro metálico de molibdeno. Debido a la mayor basicidad de los *N*-óxidos, en comparación con los sulfóxidos y los nitroarenos, los primeros presentarán una mayor capacidad coordinante, permitiéndoles reaccionar de manera preferente.¹⁹⁶

Para concluir este apartado, podemos decir que hemos puesto a punto un nuevo método sintético muy eficiente para la reducción quimioselectiva de *N*-óxidos heteroaromáticos que tolera la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales y modelos de sustitución. Además, los productos desoxigenados se obtienen con elevada pureza tras una simple extracción del crudo de reacción en medio básico sin necesidad de purificación posterior.

¹⁹⁶D. H. Ripin, D. A. Evans, Tabla de pKa: http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (último acceso Julio 2018).

2.2. REDUCCIÓN DE N-HIDROXIBENZOTRIAZOLES

2.2.1. Introducción

Los benzotriazoles son un grupo muy importante de heterociclos debido a que presentan una amplia variedad de aplicaciones en química médica¹⁹⁷ (Figura 2.1), y aplicaciones tecnológicas como inhibidores de la corrosión de cobre y sus aleaciones en metalurgia¹⁹⁸, anticongelantes y fluidos de frenos en aviación¹⁹⁹ o como agente antivaho en fotografía.²⁰⁰

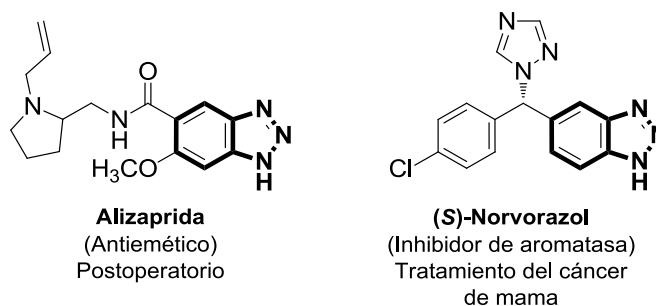


Figura 2.1

Además, los benzotriazoles son una entidad muy útil en Síntesis Orgánica empleada en diversas transformaciones sintéticas,²⁰¹ demostrando ser auxiliares sintéticos muy versátiles y actuando como ligandos en reacciones de acoplamiento cruzado²⁰² o como reactivos para la formación de péptidos en forma de derivados aminoacilados.²⁰³

Mientras que existen abundantes procedimientos para llevar a cabo la preparación de benzotriazoles *N*-sustituídos, no se han desarrollado demasiados métodos generales que permitan acceder a benzotriazoles no sustituidos, es decir, a 1*H*-benzotriazoles. El procedimiento más extendido para la obtención de benzotriazoles no sustituidos implica la diazotación de *orto*-fenilendiaminas

¹⁹⁷(a) X.-M. Peng, G.-X. Cai, C.-H. Zhou, *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1963. (b) B. V. Suma, N. N. Natesh, V. Madhavan, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 375. (c) K. H. G. Verschuere, K. Pumpor, S. Anemüller, S. Chen, J. R. Mesters, R. Hilgenfeld, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 597.

¹⁹⁸M. Finšgar, I. Milošev, *Corros. Sci.* **2010**, *52*, 2737.

¹⁹⁹S. Weiss, J. Jakobs, T. Reemtsma, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 7193.

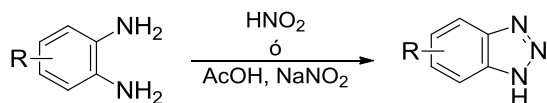
²⁰⁰R. D. Theys, G. Sosnovsky, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 83.

²⁰¹(a) R. R. Kale, V. Prasad, P. P. Mohapatra, V. K. Tiwari, *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 1159. (b) A. R. Katritzky, K. Suzuki, Z. Wang, *Synlett* **2005**, 1656. (c) A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4586.

²⁰²A. K. Verma, *Benzotriazole and its derivatives as ligands in coupling reaction*, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 107, A. R. Katritzky (Ed.), Academic Press, Waltham, **2012**, pág. 101.

²⁰³(a) S. Liaqat, S. S. Panda, A. Rauf, A. O. Al-Youbi, A. R. Katritzky, *Synthesis* **2014**, *46*, 67. (b) S. S. Panda, C. D. Hall, E. Scriven, A. R. Katritzky, *Aldrichimica Acta* **2013**, *46*, 43. (c) A. Abdelmajeid, S. R. Tala, M. S. Amine, A. R. Katritzky, *Synthesis* **2011**, 2995.

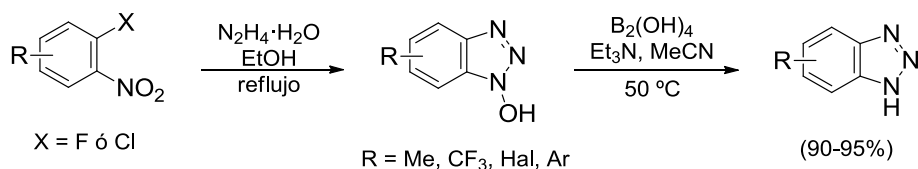
(Esquema 2.13).²⁰⁴ Sin embargo, la mayor limitación que presenta esta metodología es la disponibilidad de los precursores adecuados.



Esquema 2.13

Por otra parte, aunque son escasos, existen descritos en la bibliografía otros procedimientos más especializados que permiten acceder a benzotriazoles más específicos. Estas metodologías implican, por ejemplo, el empleo de Cl_2 como oxidante de una *orto*-acetamidofenilhidracina,²⁰⁵ la transferencia del grupo diazo a aminas heterocíclicas,²⁰⁶ la exposición de benzo-1,2,4-triazin-3-(2*H*)-ona a una disolución etérea de cloramina,²⁰⁷ o el tratamiento a alta temperatura y presión de benzimidazolonas con $NaNO_2$.²⁰⁸

Recientemente, Lakshman y Pottabathini²⁰⁹ han descrito una secuencia para la obtención de 1*H*-benzotriazoles que implica la desoxigenación con tetrahidroxiborano de *N*-hidroxibenzotriazoles, fácilmente accesibles a partir de la reacción de compuestos *o*-halonitroaromáticos con hidracina²¹⁰ (Esquema 2.14). Aunque esta metodología permite solventar ciertos problemas que presentan los procedimientos anteriormente descritos, no carece de inconvenientes, como son el empleo como agente reductor de un reactivo con elevado coste ($B_2(OH)_4$: 25 €/g)²¹¹ y la generación de diversos subproductos derivados del reductor que deben ser gestionados convenientemente.



Esquema 2.14

²⁰⁴J. Fu, Y. Yang, X.-W. Zhang, W.-J. Mao, X.-M. Zhang, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8457.

²⁰⁵A. J. Boulton, P. B. Ghosh, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 1004.

²⁰⁶H. Balli, L. Felder, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 108.

²⁰⁷C. W. Rees, A. A. Sale, *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 532.

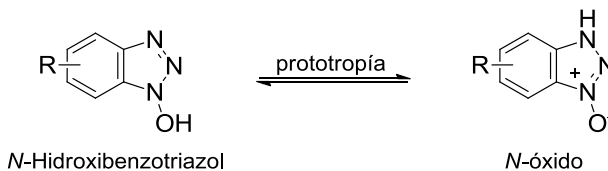
²⁰⁸F.W. Sullivan, *Process for conversion of benzimidazolones to benzotriazoles*, EE.UU., Patente US4367337A, **1983**.

²⁰⁹V. Gurram, H. K. Akula, R. Garlapati, N. Pottabathini, M. K. Lakshman, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 451.

²¹⁰(a) N. J. Leonard, K. Golankiewicz, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 359. (b) B. Yu, Z. Huang, M. Zhang, D. R. Dillard, H. Ji, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 524.

²¹¹www.sigmaaldrich.com

Teniendo en cuenta la prototropía que presentan los *N*-hidroxibenzotriazoles con sus tautómeros *N*-óxidos²¹² (Esquema 2.15), y el hecho de que ese equilibrio tautomérico se encuentra desplazado mayoritariamente hacia la forma polar *N*-óxido en disolventes polares, nos planteamos la posibilidad de emplear nuestro sistema catalítico para llevar a cabo la reducción de este grupo funcional.

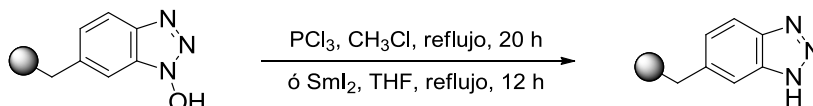


Esquema 2.15

2.2.2. Antecedentes bibliográficos

Existen pocos métodos para la reducción de *N*-hidroxibenzotriazoles descritos en la literatura anteriores al proceso desarrollado por Lakshman y Pottabathini (Esquema 2.14).²⁰⁹ En este apartado se detallan brevemente cada uno de ellos.

En 1999 Schiemann y Showalter describen por primera vez la desoxigenación de 1-hidroxibenzotriazol, empleando como reductor SmI_2 o PCl_3 (Esquema 2.16).²¹³ Sin embargo, el sustrato se encuentra soportado sobre un polímero y, debido probablemente a ello, se requiere un exceso considerable de agente reductor para llevar a cabo la transformación.



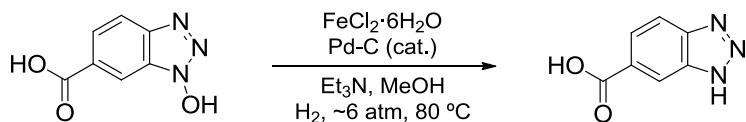
Esquema 2.16

Más recientemente, Miyamoto registró como patente el procedimiento para la reducción de un derivado carboxílico de *N*-hidroxibenzotriazol mediante hidrogenación catalítica sobre paladio (Pd/C) a alta presión en presencia de cloruro de hierro(II) y trietilamina (Esquema 2.17).²¹⁴

²¹²(a) F. T. Boyle, R. A. Y. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 160. (b) B. D. Brink, J. R. DeFrancisco, J. A. Hillner, B. R. Linton, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5258.

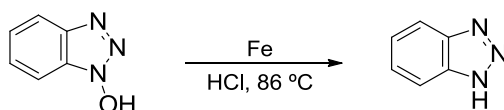
²¹³K. Schiemann, H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4972.

²¹⁴H. Miyamoto, *Preparation of benzotriazoles from 1-hydroxybenzotriazoles*, Jpn. Tokkyo Koho, Patente JP 20055097122, **2005**.



Esquema 2.17

Posteriormente, ha sido descrito un método que emplea hierro en polvo en ácido clorhídrico diluido a 86 °C, aunque tan solo ha sido empleado para la obtención de benzotriazol a partir de su *N*-hidróxido (Esquema 2.18).²¹⁵



Esquema 2.18

Sin embargo, todos estos procesos presentan diversos inconvenientes puesto que implican el uso de cantidades estequiométricas de metales, emplean condiciones drásticas que no suelen ser particularmente convenientes y/o pueden presentar incompatibilidad de grupos funcionales. Por lo tanto, sería de gran interés el desarrollo de un método general de reducción de *N*-hidroxibenzotriazoles medioambientalmente más benigno.

2.2.3. Discusión de resultados

2.2.3.1. *Optimización del proceso*

Con el objetivo ya propuesto de determinar si el pinacol (**2a**) puede actuar como un nuevo agente reductor estequiométrico de *N*-hidroxibenzotriazoles en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI), se llevó a cabo un primer ensayo preliminar empleando como sustrato modelo el 5-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (**9a**), bajo condiciones de reacción similares a las utilizadas para la desoxigenación de *N*-óxidos ya descritas anteriormente (Tabla 2.4).

Al tratar el sustrato modelo **9a** con 1,1 equivalentes de pinacol (**2a**) en DMA (1 mL), en presencia de un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, y a 90 °C bajo irradiación con microondas durante 15 minutos (entrada 1), se observó una considerable reducción del sustrato **9a** al 5-metilbenzotriazol (**10a**), aunque sin alcanzarse conversión completa. Satisfactoriamente, el incremento de la temperatura de reacción a 120 °C permitió obtener como único producto el

²¹⁵X. Ma, J. Wang, Y. Zhao, Y. Wang, X. Hou, *Jingxi Huagong* **2006**, 23, 696.

benzotriazol deseado **10a** que fue aislado con elevado rendimiento (entrada 2). En este caso, debido a la elevada solubilidad que presentan los benzotriazoles en agua, el aislamiento del producto de reducción se realizó mediante una sencilla cromatografía en columna sin llevar a cabo una extracción previa.

Tabla 2.4 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de **9a** con pinacol (**2a**) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$

Entrada ^a	Disolvente	Pinacol (equiv)	$[\text{MoO}_2]^{2+}$ (mol%)	T (°C)	t (min)	Conversión (Rto. %) ^b
1	DMA	1,1	5	90	15	63
2	DMA	1,1	5	120	15	100 (81)
3	DMA	1,1	—	120	15	0
4	—	3	5	120	15	Degradación
5 ^c	DMA	1,1	5	120	60	66
6 ^c	DMA	1,1	20	120	60	100 (78)

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de **9a**. ^bLa conversión se determinó por CG-EM o ¹H-RMN. Entre paréntesis, los rendimientos corresponden a producto aislado **10a**. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional.

También se comprobó que la presencia del complejo de dioxomolibdeno(VI) en el medio de reacción es indispensable para que la transformación tuviera lugar (entrada 3). Nuevamente, y del mismo modo en que se llevó a cabo para la reducción de *N*-óxidos (Tabla 2.1, entrada 8), se realizó un ensayo para estudiar la posibilidad de evitar el empleo de disolvente adicional añadiendo, en su lugar, un ligero exceso de pinacol (entrada 4). Sin embargo, en estas condiciones tan solo se observó la degradación del sustrato modelo **9a** debido, posiblemente, a su baja solubilidad en pinacol.

Finalmente, se quiso comprobar la viabilidad del proceso empleando calentamiento convencional en lugar de radiación microondas con el objetivo de ampliar su rango de aplicabilidad. Sin embargo, cuando se llevó a cabo el experimento, en las mismas condiciones encontradas como óptimas para el calentamiento por microondas, tan solo se observó una conversión del 66% al cabo de una hora de reacción (entrada 5). Además, tampoco se detectó un aumento de la conversión a tiempos más largos de reacción, debido probablemente a la inactivación y/o degradación del catalizador. Por tanto, se

pensó que un aumento en la cantidad de catalizador podría afectar positivamente a la reacción. Así, cuando se aumentó la carga de catalizador al 20 mol% se produjo la reducción completa del sustrato **9a**, transcurriendo la reacción con un rendimiento ligeramente inferior al obtenido con calentamiento por microondas (entrada 6).

2.2.3.2. Síntesis de *N*-hidroxibenzotriazoles de partida

Una vez encontradas las condiciones óptimas para la desoxigenación del sustrato modelo **9a**, se decidió estudiar el alcance de esta reacción empleando otros *N*-hidroxibenzotriazoles para comprobar, además, la quimioselectividad de este nuevo proceso. Para ello se preparó una familia de *N*-hidroxibenzotriazoles funcionalizados **9c-g**, ya que tan solo el *N*-hidroxibenzotriazol (**9b**) es accesible comercialmente (Tabla 2.5).

Los *N*-hidroxibenzotriazoles **9a** y **9c-g** se sintetizaron con buenos rendimientos empleando un método ligeramente modificado a partir de ejemplos descritos previamente en bibliografía, el cual implica la reacción a reflujo del correspondiente compuesto *o*-halonitroaromático con hidracina y posterior acidificación.²¹⁰

2.2.3.3. Alcance de la reacción

A partir de las condiciones óptimas encontradas para la desoxigenación del 5-metil *N*-hidroxibenzotriazol (**9a**), se procedió a evaluar el alcance y generalidad del proceso llevando a cabo la reducción de los distintos *N*-hidroxibenzotriazoles **9b-g** (Tabla 2.6).

Los diferentes sustratos **9** se hicieron reaccionar con 1,1 equivalentes de pinacol (**2a**) y un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, en DMA a 120 °C bajo irradiación con microondas. Como único producto de reacción se obtuvieron los correspondientes benzotriazoles **10** con buenos rendimientos, los cuales fueron aislados de la mezcla de reacción mediante una sencilla cromatografía en columna sin extracción previa, debido a la elevada solubilidad que presentan este tipo de compuestos en agua.

Tabla 2.5 Síntesis de los *N*-hidroxibenzotriazoles **9a,c-g**

X = F, Cl

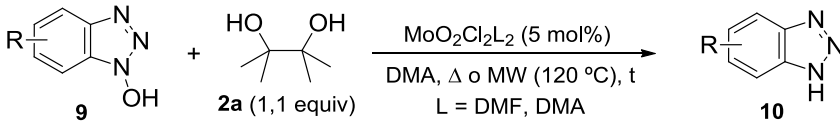
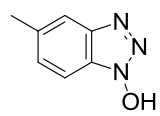
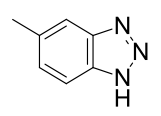
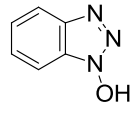
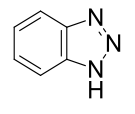
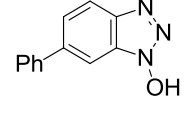
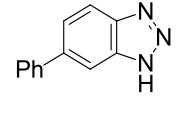
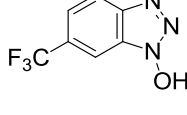
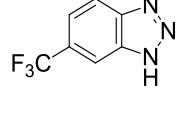
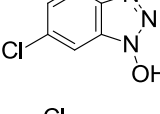
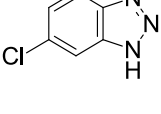
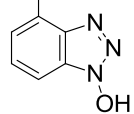
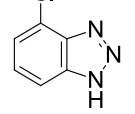
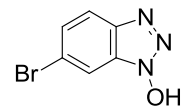
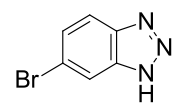
9a,c-g

Entrada	Sustrato	Producto	9	Rto. (%) ^a
1			9a	76
2 ^b			9c	93
3			9d	68
4			9e	79
5			9f	82
6			9g	83

^aRendimiento de producto aislado **9**. ^bEl 4-fluoro-3-nitro-1,1'-bifenilo fue preparado a partir de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzeno.²⁰⁹

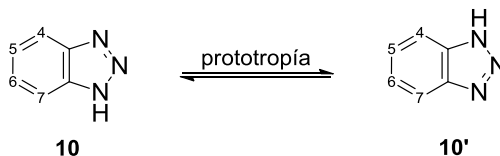
Este sistema catalítico permite desoxigenar *N*-hidroxibenzotriazoles que presentan grupos tanto alquilo (entrada 1) como arilo (entrada 3). También tolera la presencia de un sustituyente de gran importancia en química médica como es el trifluorometilo (entrada 4). Además, sustituyentes halogenados susceptibles a la reducción como cloro (entradas 5 y 6) y bromo (entrada 7) permanecen inalterados. Estos últimos se pueden emplear como sustrato de partida para la obtención de diversos derivados de *1H*-benzotriazol mediante formación de enlaces C–C y C–N en procesos catalizados por paladio.

Tabla 2.6 Desoxigenación de los *N*-hidroxibenzotriazoles **9** con pinacol (**2a**)

Entrada ^a	Sustrato	9	t (min)	Producto	10	Rto. (%) ^b
						
1		9a	15		10a	81, 78 ^c
2 ^d		9b	20		10b	82
3 ^d		9c	30		10c	89
4		9d	20		10d	75
5		9e	20		10e	90
6 ^d		9f	20		10f	88
7		9g	20		10g	92

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de *N*-hidroxibenzotriazol **9**. ^bRendimiento de producto aislado **10** referido al *N*-hidroxibenzotriazol **9** de partida. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional. ^dL = DMA.

Es importante destacar que empleando esta metodología es posible obtener 1*H*-benzotriazoles sustituidos en cualquiera de las posiciones del anillo bencénico, puesto que la prototropía que presentan los 1*H*-benzotriazoles **10** hace equivalentes las posiciones 4 y 7, y las posiciones 5 y 6, respectivamente (Esquema 2.19).



Esquema 2.19

Para finalizar este apartado, podemos afirmar que hemos sido capaces de extender la metodología desarrollada para la desoxigenación de *N*-óxidos a la reducción de *N*-hidroxibenzotriazoles. Este proceso representa una alternativa eficaz y sostenible frente a los métodos descritos en la literatura que permite acceder a *1H*-benzotriazoles sustituidos.

2.3. REDUCCIÓN DE OTROS ENLACES $^+\text{N}-\text{O}^-$ Y $\text{N}-\text{OH}$

2.3.1. Introducción

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con nuestro sistema catalítico para la reducción de *N*-óxidos heteroaromáticos **7** y *N*-hidroxibenzotriazoles **9**, decidimos explorar la posibilidad de emplear el procedimiento desarrollado a la reducción de otros enlaces $^+\text{N}-\text{O}^-$ y $\text{N}-\text{OH}$ presentes en diversos tipos de compuestos nitrogenados.

2.3.2. Discusión de resultados

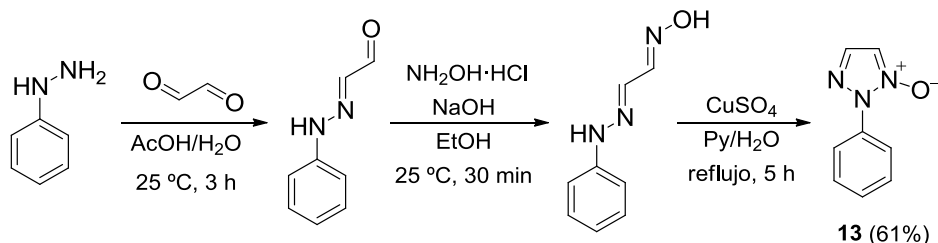
Para la realización de este pequeño estudio fueron seleccionados los siguientes compuestos accesibles comercialmente: el benzofuroxano **11**, la *N*-hidroxiftalimida **15** y el *N*-nitrosocompuesto **25a**. Adicionalmente fueron preparados, a partir de métodos descritos en la bibliografía o ligeras modificaciones de los mismos, diferentes compuestos nitrogenados tales como *N*-óxidos de triazol (**13**), imidazol (**17**), hidroxibenzimidazol (**19**) o anilina (**21**) y una *N*-hidroxipiperidinona (**23**).

2.3.2.1. *Obtención de los sustratos de partida*

A continuación se describe brevemente la obtención de los compuestos **13**, **17**, **19**, **21** y **23**. Así, el *N*-óxido de 1,2,3-triazol **13** se preparó mediante la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 2.20.²¹⁶ En primer lugar, se hizo reaccionar fenilhidracina con glicoxal en una mezcla de ácido acético glacial y agua. A continuación, la fenilhidrazona resultante fue tratada con

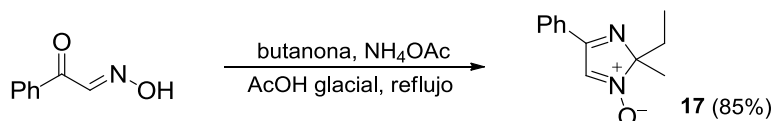
²¹⁶M. Begtrup, J. Holm, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 503.

$NH_2OH \cdot HCl$ en medio básico, obteniéndose la correspondiente 1-oxima. Finalmente, su oxidación con $CuSO_4$ en una disolución acuosa de piridina, condujo al *N*-óxido **13** deseado, con un 61% de rendimiento referido a la fenilhidracina.



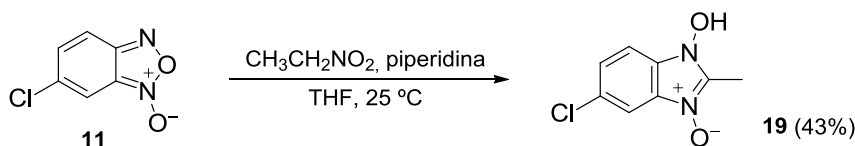
Esquema 2.20

El 1-óxido de imidazol **17** se preparó con buen rendimiento por reacción a reflujo de la oxima de fenilgloxal con butanona y acetato amónico en ácido acético glacial (Esquema 2.21).²¹⁷



Esquema 2.21

Por otra parte, el 3-óxido de 5-cloro-1-hidroxi-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **19** se sintetizó por tratamiento del *N*-óxido comercial **11** con nitroetano y piperidina en THF (Esquema 2.22).²¹⁸



Esquema 2.22

Para poder testar un compuesto no heterocíclico, se llevó a cabo la oxidación de *N,N*-dimetilaniлина (**22**) con ácido *meta*-cloroperbenzoico, lo que permitió preparar su correspondiente *N*-óxido **21** (Esquema 2.23).²¹⁹

²¹⁷M. V. Varaksin, I. A. Utepova, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9087.

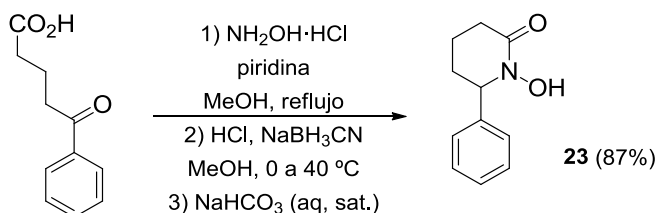
²¹⁸M. Boiani, L. Boiani, A. Denicol, S. Torres de Ortiz, E. Serna, N. Vera de Bilbao, L. Sanabria, G. Yaluff, H. Nakayama, A. Rojas de Arias, C. Vega, M. Rolan, A. Gómez-Barrio, H. Cerecetto, M. González, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3215.

²¹⁹X. Huang, J. Huang, C. Du, X. Zhang, F. Song, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12970.



Esquema 2.23

Por último, el tratamiento secuencial del ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico con NH₂OH·HCl y piridina en metanol a reflujo, posterior acidificación y adición de cianoborohidruro sódico a 0 °C, calentamiento a 40 °C y neutralización, condujo a la obtención de la 1-hidroxi-6-fenilpiperidin-2-ona (**23**) (Esquema 2.24).²²⁰



Esquema 2.24

2.3.2.2. Reducción de otros compuestos con enlaces ⁺N–O⁻ y N–OH con pinacol (**2a**) catalizada por [MoO₂]²⁺

Con el objetivo de encontrar las condiciones más suaves necesarias para cada uno de estos nuevos sustratos, se probaron inicialmente las condiciones empleadas para la desoxigenación de los *N*-hidroxibenzotriazoles **9**. Tanto el tiempo como la temperatura de reacción se fueron aumentando gradualmente en posteriores ensayos con los sustratos que así lo requirieron.

Satisfactoriamente encontramos que, tras diversos ensayos con cada uno de los sustratos, era posible llevar a cabo su reducción con buenos rendimientos empleando nuestro sistema catalítico. En la Tabla 2.7 se recogen los resultados obtenidos especificándose, en cada caso, las condiciones de reacción que fueron requeridas para llevar a cabo la completa reducción del sustrato. Los correspondientes productos de reducción fueron aislados del crudo de reacción tras simple extracción en medio básico, a excepción de la ftalimida **16** que fue purificada mediante cromatografía en columna.

²²⁰S. Katahara, S. Kobayashi, K. Fujita, T. Matsumoto, T. Sato, N. Chida, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5246.

Tabla 2.7 Reducción de otros compuestos con enlaces ⁺N–O[−] y N–OH

[N+]([O-])1CCCC1 ó N(O)1CCCC1 + CC1(C)C(O)C(O)C1
 $\xrightarrow[\text{DMA, MW (120-160 } ^\circ\text{C), t}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (5 mol\%)}}$
[N]1CCCC1 ó N1CCCC1

2a (1,1 equiv)

Ent. ^a	Sustrato	T (°C)	t (min)	Producto	Rto. (%) ^b	
1		11	120	25		12 71 ^c
2		13	120	30		14 81
3		15	130	20		16 76
4		17	130	30		18 74
5		19	130	50		20 95 ^{d,e}
6		21	130	30		22 71
7		23	160	60		24 69
8		25a	130	30		26a 61 ^f

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del sustrato correspondiente. ^bRendimiento de producto aislado. ^cAislado junto con ~15% de una mezcla de 4(5)-cloro-2-nitroanilinas. ^dReacción llevada a cabo con 2,2 equivalentes de pinacol (**2a**, 1,1 mmol). ^eReacción llevada a cabo en DMF-*d*₇. ^fLa reacción transcurrió con una conversión del 68%.

Así, empleando las mismas condiciones utilizadas para la reducción de los *N*-hidroxibenzotriazoles **9**, el *N*-óxido 5(6)-clorobenzofuroxano **11** pudo ser reducido al 5-clorobenzoc[1,2,5]oxadiazol **12** (entrada 1), aunque también se detectó la formación de pequeñas cantidades de 4(5)-cloro-2-nitroanilina. Del mismo modo, el 1-óxido de 2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol **13** (entrada 2) fue completa y eficientemente desoxigenado en estas condiciones, aunque, en este caso el tiempo de reacción fue ligeramente superior.

Por su parte, para conseguir la desoxigenación completa de los sustratos **15**, **17**, **19** y **21** fue necesario incrementar la temperatura hasta los 130 °C. De este modo se obtuvieron la ftalimida **16** y el imidazol **18** con buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción (entradas 3 y 4).

Cabe señalar, que en el caso del 3-óxido de 5-cloro-1-hidroxi-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol **19** se emplearon 2,2 equivalentes de pinacol (**2a**) a 130 °C durante 50 min (entrada 5) para obtener el benzimidazol **20** completamente reducido, puesto que al llevar a cabo la reacción con un solo equivalente de pinacol no fue posible acceder de manera selectiva a un único producto de reducción. En ese caso, se obtuvo un crudo de reacción que presentaba una mezcla de los tres posibles productos de reducción (correspondientes a la reducción del grupo *N*-óxido, del grupo *N*-hidroxi y de ambos grupos) y sustrato de partida **19** sin reducir.

Por otra parte es destacable la reducción del *N*-óxido de *N,N*-dimetilanilina **21** a la *N,N*-dimetilanilina (**22**) (entrada 6), ya que implica que esta metodología también puede ser adecuada para la desoxigenación de *N*-óxidos no heteroaromáticos.

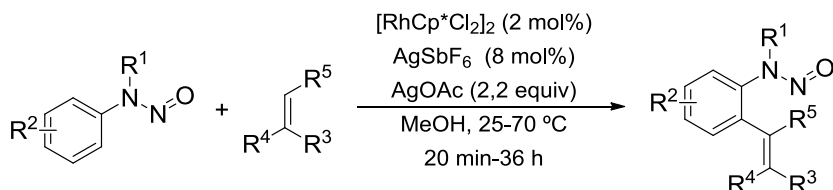
Además, también fue posible la desoxigenación de la *N*-hidroxipiperidinona **23** (entrada 7), aunque para conseguir su transformación completa hasta la piperidinona **24** fue necesario incrementar la temperatura y el tiempo de reacción hasta 160 °C y 1 hora, respectivamente. Este aumento en la temperatura y el tiempo de reacción es posiblemente debido al menor carácter de ${}^+N-O^-$ (menor polarización del enlace N–O) que presenta el compuesto **23** en comparación con la *N*-hidroxiftalimida **15** (entrada 3).

Por último, cuando se llevó a cabo la reacción empleando como sustrato el *N*-nitrosocompuesto **25a** se observó, inesperadamente, su reducción incompleta a la difenilamina (**26a**) en lugar de obtener la 1,1-difenilhidracina que cabría esperar inicialmente. Por este motivo se decidió estudiar con más detalle el comportamiento de este tipo de compuestos.

2.3.2.3. Reducción de las *N*-nitrosaminas **25** con pinacol (**2a**) catalizada por $[MoO_2]^{2+}$

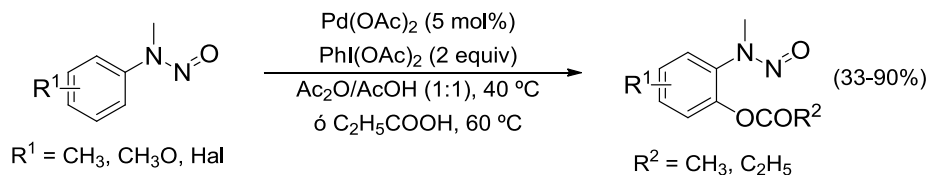
2.3.2.3.1 Introducción

Aunque el grupo *N*-nitroso no es un grupo ampliamente utilizado en Síntesis Orgánica, en los últimos años se han descrito algunas transformaciones interesantes que implican su empleo como grupo director temporal en procesos de activación C–H catalizados por metales de transición.²²¹ De este modo, es posible acceder a una variedad de aminas secundarias con importante actividad biológica llevando a cabo la reducción del grupo nitroso en un paso posterior a la activación. Por ejemplo, el grupo *N*-nitroso es capaz de dirigir la sustitución en la posición 2 del anillo aromático con diversas olefinas en procesos catalizados por complejos de rodio(III) (Esquema 2.25).²²²



Esquema 2.25

Más recientemente, Wang y col. han descrito un proceso catalizado por paladio para la aciloxilación regioselectiva de *N*-nitrosoanilinas que presentan sustituyentes tanto dadores como aceptores de carga (Esquema 2.26).²²³ Tras la reducción de los productos obtenidos, es posible acceder a 2-(metilamino)fenoles, los cuales son precursores de diversos fármacos.



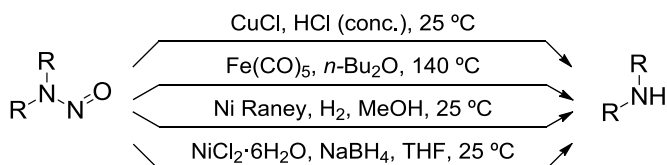
Esquema 2.26

²²¹Algunos ejemplos recientes empleando Rh: (a) C. Wang, Y. Huang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5294. (b) B. Liu, C. Song, C. Sun, S. Zhou, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625. (c) J. Chen, P. Chen, C. Song, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14245. (d) J. Wang, M. Wang, K. Chen, S. Zha, C. Song, J. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1178. (e) Y. Chen, R. Zhang, Q. Peng, L. Xu, X. Pan, *Chem. Asian J.* **2017**, 2804. Algunos ejemplos recientes empleando Pd: (f) T. Gao, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9888. (g) Y. Wu, L.-J. Feng, X. Lu, F. Y. Kwong, H.-B. Luo, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15352.

²²²B. Liu, Y. Fan, Y. Gao, C. Sun, C. Xu, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 468.

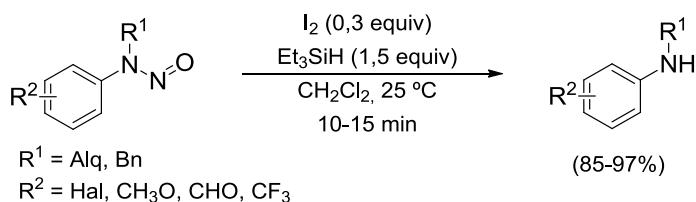
²²³D.-D. Li, Y.-X. Cao, G.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6958.

Existen diversos métodos descritos en la bibliografía para llevar a cabo la reducción de *N*-nitrosocompuestos a las correspondientes aminas. Entre los habitualmente empleados destacan los sistemas CuCl/HCl,²²⁴ Fe(CO)₅,²²⁵ Ni Raney/H₂,²²⁶ o NiCl₂·6H₂O/NaBH₄²²⁷ (Esquema 2.27).



Esquema 2.27

Más recientemente, el grupo de Kandasamy ha descrito el uso del sistema yodo/trietilsilano como agente reductor quimioselectivo para llevar a cabo la transformación de una amplia variedad de *N*-nitrosaminas arílicas a las correspondientes anilinas secundarias empleando condiciones suaves de reacción (Esquema 2.28).²²⁸ Además, estos autores han demostrado que también es posible emplear el fragmento nitroso como grupo protector de aminas secundarias.



Esquema 2.28

2.3.2.3.2 Síntesis de *N*-nitrosocompuestos

Para realizar este pequeño estudio, además de emplear la *N,N*-difenilnitrosamina **25a**, asequible comercialmente, se prepararon otros tres nitrosocompuestos. Así, las *N*-nitrosaminas **25b-c** se obtuvieron por tratamiento de las correspondientes anilinas **26b-c** con NaNO₂ en medio ácido (Esquema 2.29).²²²

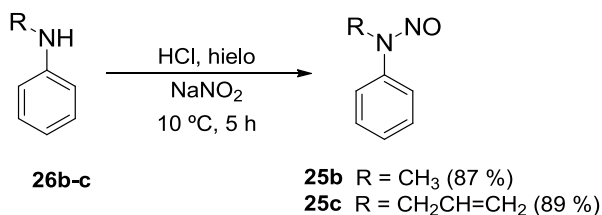
²²⁴E. C. S. Jones, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1932**, 711.

²²⁵H. Alper, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1543.

²²⁶D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger, D. Seebach, *Synthesis* **1976**, 548.

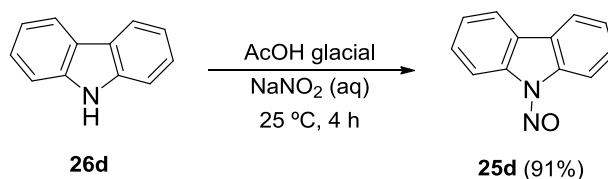
²²⁷S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *Synthesis* **1980**, 741.

²²⁸P. Chaudhary, R. Korde, S. Gupta, P. Sureshbabu, S. Sabiah, J. Kandasamy, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 556.



Esquema 2.29

Por otra parte, el 9-nitroso-9*H*-carbazol **25d** se obtuvo con elevado rendimiento por tratamiento del carbazol (**26d**) con NaNO₂ en ácido acético glacial (Esquema 2.30).²²⁹



Esquema 2.30

2.3.2.3.3 Discusión de resultados

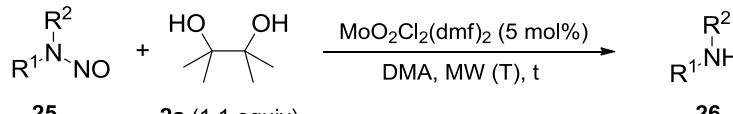
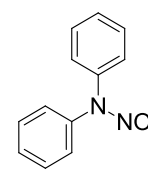
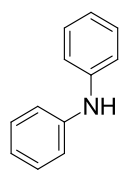
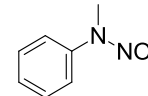
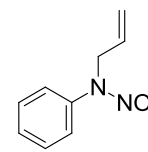
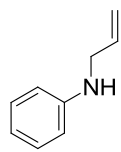
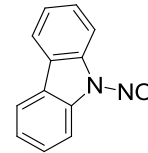
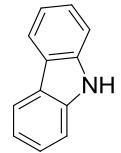
En la Tabla 2.8 se reflejan los resultados obtenidos después de diversos ensayos, en los que se emplearon los distintos *N*-nitrosocompuestos **25** como sustratos a reducir con nuestro sistema catalítico.

En todos los casos, se obtuvieron las aminas **26** con buenos rendimientos, a excepción del compuesto **25b**, el cual degradaba en las condiciones de reacción generando una mezcla de compuestos no identificados (entrada 2). Los productos **26** se obtuvieron con suficiente pureza tras una simple extracción en medio básico del crudo de reacción, sin necesidad de purificación posterior.

Cabe señalar que en el caso del sustrato **25c** fue necesario elevar la temperatura hasta 150 °C para conseguir su transformación completa en la anilina **26c** (entrada 3).

²²⁹J. P. Parakka, P. N. Nugara, M. V. Lakshmikantham, K. A. Belmore, M. P. Cava, *Synthetic Metals* **1992**, *47*, 141.

Tabla 2.8 Reducción de los *N*-nitrosocompuestos **25** con pinacol (**2a**)

							
Entrada ^a	Sustrato	25	T (°C)	t (min)	Producto	26	Rto. (%) ^b
1		25a	130	50		26a	92
2		25b	130	30	Degradación	–	–
3		25c	150	50		26c	85
4		25d	130	50		26d	89

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de sustrato **25**. ^bRendimiento de producto aislado **26** referido al sustrato **25** de partida.

Estos resultados preliminares obtenidos son muy significativos y prometedores puesto que indican que el sistema catalítico dioxomolibdeno(VI)/pinacol puede suponer una alternativa medioambientalmente benigna a los métodos descritos en la literatura. Por ello, el alcance de este nuevo proceso de reducción de *N*-nitrosaminas continúa siendo estudiado actualmente por nuestro grupo de investigación.

2.4. PROPUESTA MECANÍSTICA

Para concluir el estudio llevado a cabo en este capítulo, realizamos un experimento en el cual tratamos el *N*-óxido **7a** con pinacol (**2a**) y el catalizador de molibdeno(VI), empleando DMF-*d*₇ como disolvente (Figura 2.2).

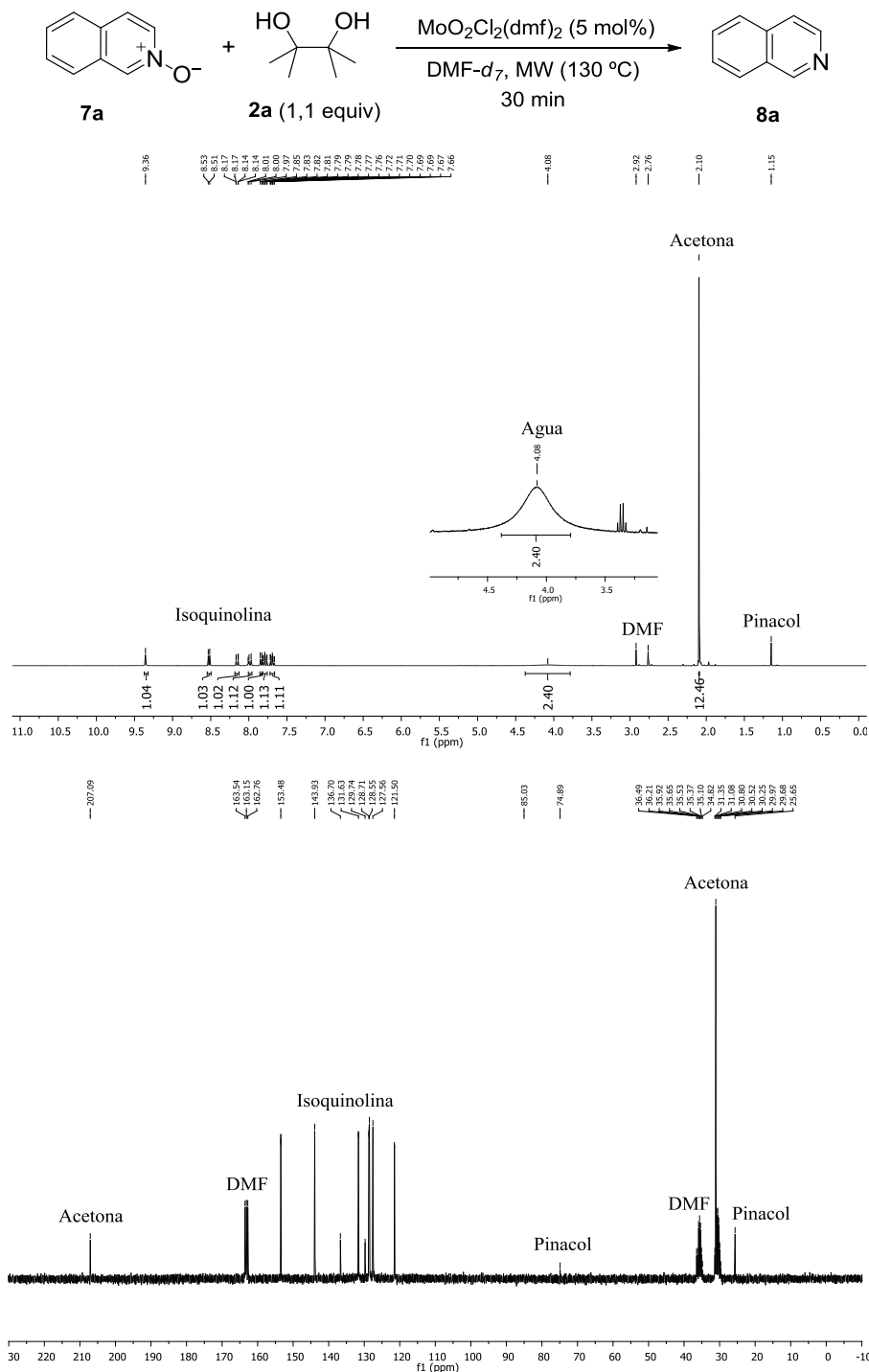
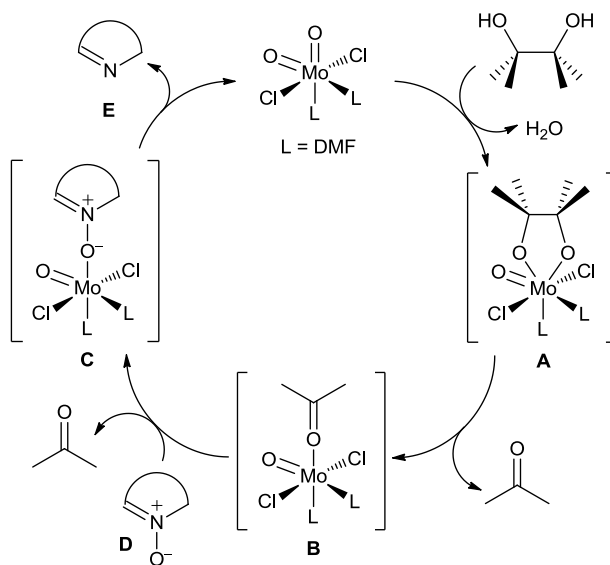


Figura 2.2 Espectros de 1H - y ^{13}C -RMN de la reacción de **7a** con pinacol (**2a**) catalizada por $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ en $DMF-d_7$.

Tal y como se observa en los espectros obtenidos, que se muestran en la Figura 2.2, el único producto de la reacción es la isoquinolina **8a**. Además se observa la formación de acetona y agua como subproductos, derivados del proceso de ruptura oxidante del pinacol.

Estos resultados avalan el ciclo catalítico que proponemos para esta transformación (Esquema 2.31), el cual es análogo al ciclo catalítico propuesto previamente para la desoxigenación de sulfóxidos (ver *Antecedentes Generales*, Apartado C.5, esquema A.31).⁶¹ Inicialmente el complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ daría lugar al complejo pinacolato (**A**) al reaccionar con pinacol, liberándose en este proceso una molécula de agua. Los procesos de condensación que se producen entre un ligando oxo de complejos de dioxomolibdeno(VI) y dos átomos de hidrógeno de diversos compuestos próticos, que se encuentran descritos en la literatura, apoyarían esta propuesta.²³⁰



Esquema 2.31 Ciclo catalítico propuesto para la desoxigenación de enlaces $^+\text{N}-\text{O}^-$.

Posteriormente, el centro metálico de molibdeno(VI) en el complejo (**A**) podría inducir la ruptura oxidante del ligando pinacolato conduciendo a la formación de una nueva especie de monoxomolibdeno(IV) (**B**) y liberando una molécula de acetona. A continuación el correspondiente derivado *N*-óxido (**D**), el cual posee una fuerte capacidad coordinante, desplazaría la molécula de acetona débilmente coordinada al centro metálico de la especie **B**, generando el

²³⁰(a) S. Bristow, J. Enemark, C. D. Garner, M. Minelli, G. A. Morris, R. B. Ortega, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4070. (b) C. G. Young, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, (Eds. J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Pergamon Amsterdam, **2004**, *4*, 415.

nuevo aducto **C**. Esta especie es inestable y evolucionaría regenerando el catalizador de dioxomolibdeno(VI) con la consiguiente liberación del compuesto heterocíclico desoxigenado (**E**). La propuesta de generación de agua y acetona como únicos subproductos de este proceso se encuentra avalada por los espectros de RMN de protón y carbono mostrados en la Figura 2.2.

2.5. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 2* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

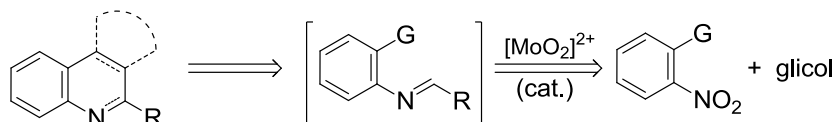
- Se ha demostrado que el pinacol es un nuevo agente reductor eficiente para la desoxigenación de *N*-óxidos heteroaromáticos **7** catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI). Se ha comprobado que este nuevo proceso tolera la presencia de gran variedad de sustituyentes y grupos funcionales susceptibles de ser reducidos, constituyéndose como una alternativa útil a los métodos descritos en la literatura.
- Se ha aplicado este sistema catalítico a la obtención eficiente de 1*H*-benzotriazoles **10** por desoxigenación de una variedad de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazoles **9**. Esta metodología representa una alternativa atractiva para la preparación de estos heterociclos.
- Utilizando el sistema reductor $[MoO_2]^{2+}$ /pinacol ha sido también posible la desoxigenación de una variedad de compuestos nitrogenados que presentan enlaces N–O, tales como *N*-óxidos de benzofuroxano **11**, triazol **13**, imidazol **17** y **19**, y dimetilánilina **21**, así como *N*-hidróxidos de ftalimida **15**, imidazol **19** y piperidina **23**.
- Se ha demostrado la posibilidad de reducir una selección de *N*-nitrosocompuestos **25** hasta sus correspondientes aminas secundarias **26**. El alcance de este proceso continúa siendo estudiado en la actualidad.
- El estudio del ciclo catalítico ha confirmado la generación de agua y acetona, como únicos subproductos de la reducción, poniendo de manifiesto la ventaja que representan estas metodologías desde el punto de vista medioambiental con respecto a los procesos existentes en la bibliografía.

CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS A PARTIR DE NITROARENOS CATALIZADA POR $[\text{MoO}_2]^{2+}$

3.0. OBJETIVO

Uno de los principales retos de la Química Orgánica, y objeto también de estudio en nuestro grupo de investigación, es el desarrollo de nuevos métodos de síntesis sostenibles. Relacionado con la preparación de heterociclos nitrogenados con potencial actividad biológica, durante los últimos años nuestro grupo ha puesto a punto procedimientos para la obtención de *9H*-carbazoles y *1H*-indoles mediante procesos catalizados por diferentes complejos de dioxomolibdeno(VI).³⁷

Teniendo en mente los resultados obtenidos que se han descrito en el *Capítulo 1*, nos planteamos como siguiente objetivo de esta Tesis Doctoral el diseño de nuevas rutas sintéticas de compuestos heterocíclicos nitrogenados a partir de compuestos nitroaromáticos empleando nuestro sistema catalítico dioxomolibdeno(VI)/glicol, aprovechando la rica reactividad que presentan las iminas intermedias generadas (Esquema 3.1). De este modo se podría acceder directamente a una variedad de heterociclos nitrogenados que incorporarían en su estructura el subproducto carbonílico generado en la primera etapa de reducción. En este *Capítulo* se presentarán los resultados obtenidos en este campo divididos en dos apartados, en el primero de ellos se describe la preparación de poliheterociclos nitrogenados y el segundo apartado se centra en la síntesis de quinolinas.



Esquema 3.1

3.1. SÍNTESIS DE POLIHETEROCICLOS NITROGENADOS

3.1.1. Introducción

Las pirrolo- e indolo[1,2-*a*]quinoxalinas son un tipo de compuestos heterocíclicos interesantes que presentan un amplio rango de actividades biológicas.²³¹ En la Figura 3.1 se muestran dos fármacos que se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia que presentan este tipo de aza-heterociclos en sus estructuras.²³²

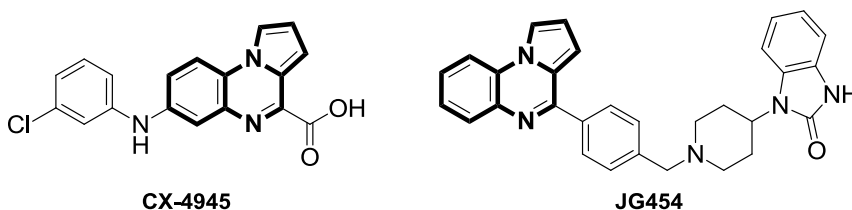


Figura 3.1

3.1.2. Antecedentes de la síntesis de pirrolo- e indolo[1,2-*a*]quinoxalinas

Existen diversos métodos para la obtención de este tipo de estructuras policíclicas derivadas del pirrol y del indol destacando, entre todos ellos, aquellos que emplean como precursores derivados pirrólicos e indólicos.²³³ Así, las aproximaciones más ampliamente utilizadas que permiten acceder a estos heterociclos son las reacciones de Pictet-Spengler²³⁴ y de Bischler-Napieralski,²³⁵ empleando 1-(2-aminofenil) pirroles o indoles y compuestos carbonílicos (Esquema 3.1).²³⁶ Cabe destacar que el empleo de aldehídos en la reacción de Pictet-Spengler implica la formación de una imina como producto intermedio del proceso.

²³¹Para una selección de ejemplos, ver: (a) A. Huang, C. Ma, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 607. (b) L. Ronga, M. Del Favero, A. Cohen, C. Soum, P. Le Pape, S. Savrimoutou, N. Pinaud, C. Mullié, S. Daulouede, P. Vincendeau, N. Farvacques, P. Agnamey, F. Pagniez, S. Hutter, N. Azas, P. Sonnet, J. Guillon, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 378. (c) W. Lv, B. Budke, M. Pawlowski, P. P. Connell, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4511.

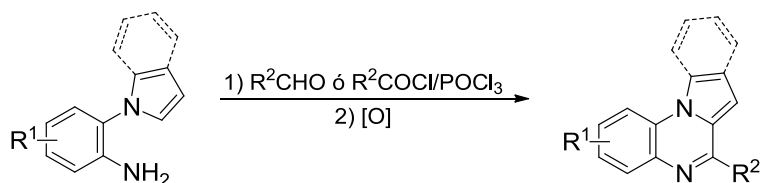
²³²(a) J. Guillon, M. Le Borgne, C. Rimbault, S. Moreau, S. Savrimoutou, N. Pinaud, S. Barati, M. Marchivie, S. Roche, A. Bollacke, A. Pecci, L. Alvarez, V. Desplat, J. Jose, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *65*, 205. (b) V. Desplat, S. Moreau, A. Gay, S. B. Fabre, D. Thiolat, S. Massip, G. Macky, F. Godde, D. Mossalayi, C. Jarry, J. Guillon, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2010**, *25*(2), 204.

²³³A. A. Kalinin, V. A. Mamedov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1423.

²³⁴A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44* (3), 2030.

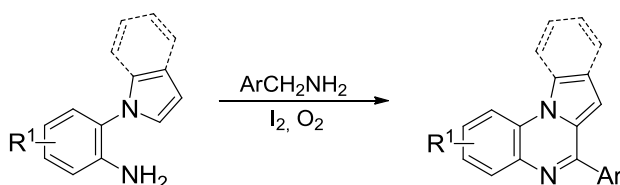
²³⁵A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26* (2), 1903.

²³⁶Para una selección de ejemplos, ver: (a) A. Preetam, M. Nath, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21843. (b) A. Kamal, K. S. Babu, J. Kovvuri, V. Manasa, A. Ravikumar, A. Alarifi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7012. (c) C. Wang, Y. Li, J. Zhao, B. Cheng, H. Wang, H. Zhai, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3908. Para un trabajo pionero, ver: (d) G. W. H. Cheeseman, B. Tuck, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 852.



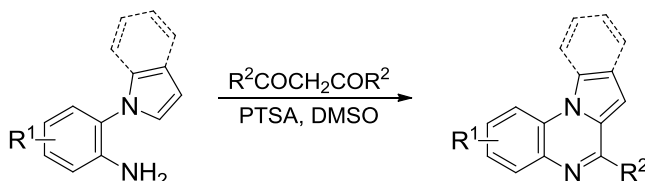
Esquema 3.1

En los últimos años se han desarrollado diversas variaciones de estas estrategias en las cuales se reemplaza el componente carbonílico por otro tipo de reactivos. Así, se encuentran descritos en la bibliografía ejemplos que emplean bencilaminas como sustituto (Esquema 3.2).²³⁷



Esquema 3.2

Por su parte, Ma y col. han descrito un proceso que permite obtener este tipo de quinoxalinas a partir de los 1-(2-aminofenil)pirroles o indoles y compuestos 1,3-dicarbonílicos en un proceso catalizado por el ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) (Esquema 3.3).²³⁸



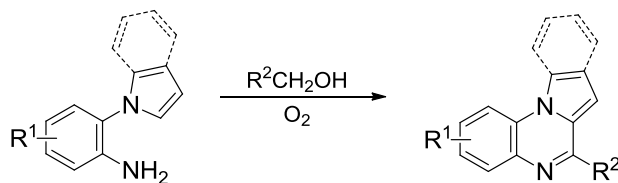
Esquema 3.3

Recientemente, Jiang y col. han desarrollado un procedimiento que emplea alcoholes alquílicos en presencia de oxígeno, en lugar de compuestos carbonílicos (Esquema 3.4).²³⁹

²³⁷(a) M. Ramamohan, R. Sridhar, K. Raghavendrarao, N. Paradesi, K. B. Chandrasekhar, S. Jayaprakash, *Synlett* **2015**, 26, 1096. (b) C. Wang, Y. Li, R. Guo, J. Tian, C. Tao, B. Cheng, H. Wang, J. Zhang, H. Zhai, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 866.

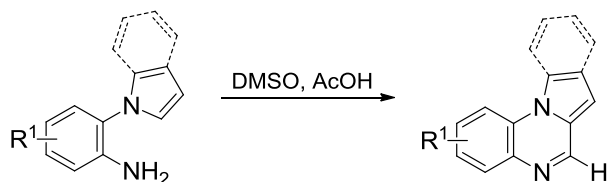
²³⁸C. Xie, L. Feng, W. Li, X. Ma, Y. Liu, C. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8529.

²³⁹J. Li, J. Zhang, H. Yan, Z. Gao, G. Jiang, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 765.



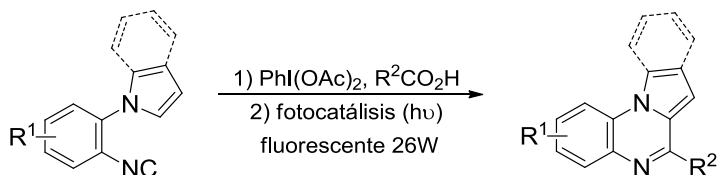
Esquema 3.4

También recientemente Ma y col. han descrito el empleo de DMSO como precursor del compuesto carbonílico, generando *in situ* el formaldehído que participa en la reacción (Esquema 3.5).²⁴⁰



Esquema 3.5

Alternativamente, es posible emplear 1-(2-isocianofenil) pirroles o indoles, en lugar de los correspondientes 2-aminofenil derivados, para la síntesis de estos heterociclos nitrogenados como han demostrado Konishi y Kobayashi²⁴¹ y, más recientemente, Jamison y col. mediante un proceso redox fotocatalítico (Esquema 3.6).²⁴²



Esquema 3.6

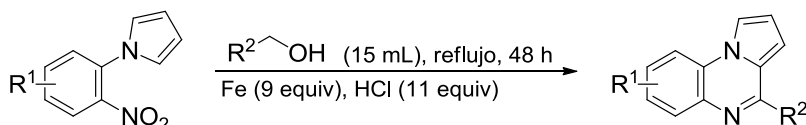
La mayoría de los métodos descritos en la literatura para la síntesis de este tipo de heterociclos nitrogenados emplean anilinas como material de partida, incluyendo los derivados isociano comentados en el esquema anterior.²⁴² A su vez, estas anilinas se obtienen habitualmente a partir de precursores nitroaromáticos fácilmente accesibles. Sin embargo, únicamente se encuentra descrito en la bibliografía un proceso “*one pot*” para la preparación de

²⁴⁰C. Xie, Z. Zhang, D. Li, J. Gong, X. Han, X. Liu, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3491.

²⁴¹K. Kobayashi, T. Matoba, S. Irisawa, T. Matsumoto, O. Morikawa, K. Yoneda, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1998**, 551.

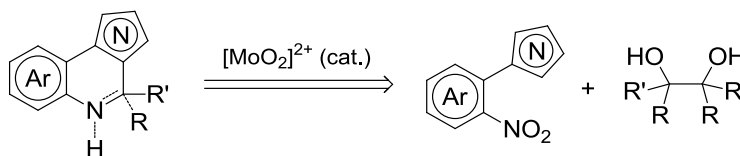
²⁴²Z. He, M. Bae, J. Wu, T. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451.

pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas a partir de nitroderivados pirrólicos. Esta metodología, desarrollada por Thiéry y Pereira en 2012, utiliza 1-(2-nitrofenil)pirroles y alcoholes como materiales de partida e implica una cascada de reacciones, iniciándose con la reducción del grupo nitro, la subsiguiente formación de la imina y, finalmente, su posterior ciclación intramolecular y oxidación (Esquema 3.7).²⁴³ Sin embargo, esta reacción presenta varios inconvenientes desde el punto de vista medioambiental como es el empleo de grandes excesos de Fe, HCl y alcohol. Además, la principal limitación que presenta este proceso es que el tipo de alcoholes que se pueden emplear se encuentra reducido a alcoholes alifáticos sencillos de cadena corta.



Esquema 3.7

Por todo ello, el desarrollo de nuevos procesos "one pot" que usen nitroarenos como material de partida continúa siendo un reto relevante en este campo. De este modo, nos planteamos como siguiente objetivo llevar a cabo la síntesis de pirroloquinoxalinas y otros heterociclos relacionados a partir de derivados nitroaromáticos aplicando nuestro sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /glicol (Esquema 3.8). A continuación se muestran los resultados obtenidos relacionados con este estudio.



Esquema 3.8

3.1.3. Discusión de resultados

3.1.3.1. *Resultados preliminares y optimización*

Para comprobar nuestra hipótesis, nos dispusimos a estudiar las condiciones para la posible síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **28** realizando una serie de ensayos utilizando como sustrato modelo el 1-(2-nitrofenil)-1*H*-pirrol **27a**, accesible comercialmente, y el glicol secundario bencílico 1,2-difenil-1,2-

²⁴³M. F. Pereira, V. Thiéry, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4754.

etanodiol (**2b**), como agente reductor y precursor del compuesto carbonílico (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de la pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina **28ab**

Ent. ^a	T (°C)	2b (equiv)	Co-catalizador	t (min)	Conv. (%)	Relación 27a/28ab/29ab ^b
1	180	2,2	–	30	100	0/1,3/1
2	180	2,2	–	60	100	0/4/1)
3 ^c	180	2,2	–	30	100	0/6/1
4	180	2,2	PTSA (5 mol%)	30	100	0/1/2
5	180	2,2	PTSA (25 mol%)	30	100	0/1/0 (78%)
6	180	2,2	PTSA (50 mol%)	20	100	0/1/0
7	140	2,2	PTSA (50 mol%)	30	52	3/2,3/1
8	180	1,1	PTSA (50 mol%)	30	53	1/1,1/0
9 ^d	170	2,2	PTSA (50 mol%)	180	100	0/1/0 (73%)

^aReacciones llevadas a cabo con 0,25 mmol del compuesto **27a**. ^bLa relación se determinó por ¹H-RMN. Entre paréntesis, los rendimientos corresponden a producto aislado **28ab**. ^cReacción llevada a cabo con 20 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$. ^dReacción llevada a cabo con calentamiento convencional en tubo sellado y con una carga adicional de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ (5 mol%), añadida tras 1 h de reacción.

Basándonos en las condiciones encontradas como óptimas para la obtención de las iminas **4** a partir de los nitroarenos **1**, descritas con anterioridad en el *Capítulo 1* de la presente Tesis, se realizó un primer ensayo en el cual se trató el nitrocompuesto **27a** con 2,2 equivalentes del glicol **2b**, empleando 1 mL de DMA como disolvente y 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ como catalizador a 180 °C bajo irradiación con microondas durante 30 minutos (entrada 1). Bajo estas condiciones se produjo la conversión completa del sustrato **27a**, observándose la formación de una mezcla de la pirroloquinoxalina deseada **28ab** y la dihidropirroloquinoxalina **29ab**.

A continuación, con el objetivo de conducir la reacción hacia la formación selectiva de la pirroloquinoxalina **28ab**, realizamos dos nuevos ensayos, aumentando el tiempo de reacción en el primero de ellos (entrada 2), y la carga del catalizador en el otro (entrada 3). En ambos casos se observó un aumento

significativo de la cantidad formada del producto **28ab**, aunque continuó detectándose la presencia de **29ab**.

En este punto, pensamos en la posibilidad de emplear un ácido de Brønsted sencillo como el ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) como co-catalizador, teniendo en cuenta que su uso en cantidades subestequiométricas se encuentra bien establecido en varias reacciones de Pictet-Spengler.^{236b, 244} Según estos antecedentes, la función que desempeña el PTSA puede ser favorecer tanto la etapa de ciclación como el proceso final de oxidación. Así, realizamos una nueva serie de ensayos en los cuales también se añadió a la mezcla de reacción inicial PTSA como co-catalizador en distintas proporciones (entradas 4-7). Satisfactoriamente, la adición de un 25 mol% de PTSA permitió obtener de manera selectiva la pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (**28ab**) deseada (entrada 5), aislándose con un rendimiento del 78%. Además, el empleo de 50 mol% de PTSA permitió reducir el tiempo de reacción a 20 minutos (entrada 6), aunque no la temperatura de reacción (entrada 7).

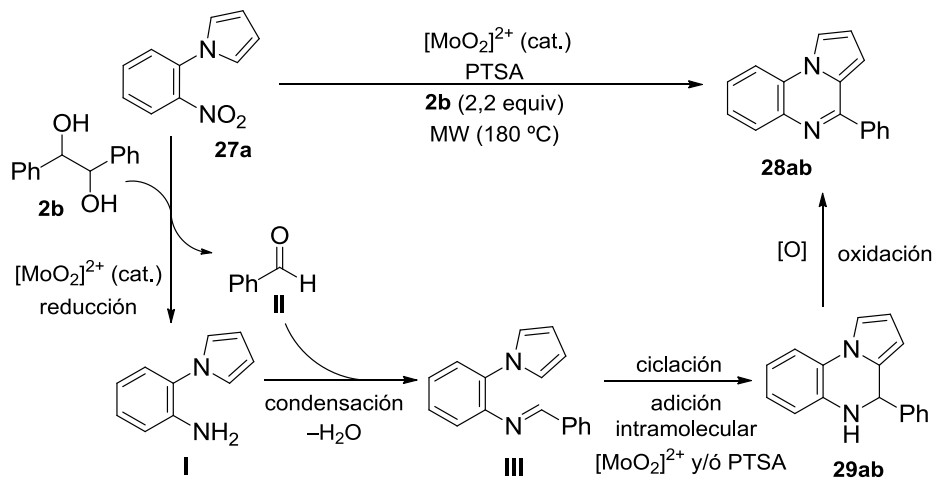
A continuación se llevó a cabo un ensayo disminuyendo la carga del agente reductor **2b** hasta 1,1 equivalentes y adicionando un 50 mol% de PTSA (entrada 8). Como era de esperar, bajo estas condiciones no se produjo la conversión completa del compuesto nitroaromático de partida **27a**, obteniéndose aproximadamente un ~50% del producto **28ab**.

Finalmente, se comprobó la viabilidad del proceso empleando calentamiento convencional en lugar de calentamiento con radiación microondas llevando a cabo la reacción en un tubo sellado (entrada 9). En este caso el proceso requirió un tiempo de reacción mayor y la adición de una segunda carga de 5 mol% de catalizador transcurrida una hora de reacción, obteniéndose de forma selectiva el producto **28ab** con un rendimiento levemente inferior en comparación con la reacción en la que se empleó radiación microondas (entrada 9 vs. 5).

Cabe mencionar que aunque el efecto cooperativo entre el catalizador de dioxomolibdeno(VI) y el PTSA produce un aumento de la velocidad del proceso tándem de reducción/formación de imina/ciclación/oxidación, sin embargo, la presencia del ácido de Brønsted no es crucial para que la transformación global tenga lugar (entradas 4-8).

²⁴⁴(a) E. David, J. Lejeune, S. Pellet-Tostaing, J. Schulz, M. Lemaire, J. Chavin, A. Derouzier, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1860. (b) P. K. Agarwal, D. Sawant, S. Sharma, B. Kundu, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 292. (c) A. K. Verma, R. R. Jha, V. K. Sankar, T. Aggarwal, R. P. Singh, R. Chandra, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6998. (d) C. S. Schwalm and C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4836.

En el Esquema 3.9 se muestran las etapas del mecanismo propuesto que conducirían a la formación de la pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (**28ab**). Inicialmente tendría lugar la reducción del nitrocompuesto **27a** a la correspondiente anilina **I**, formándose benzaldehído (**II**) como subproducto. La condensación de ambos productos (**I** y **II**) genera la imina intermedia **III** que, tras sufrir una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, produciría la dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalina (**29ab**). Finalmente, la oxidación de **29ab** conduciría a la formación de **28ab**.



Esquema 3.9

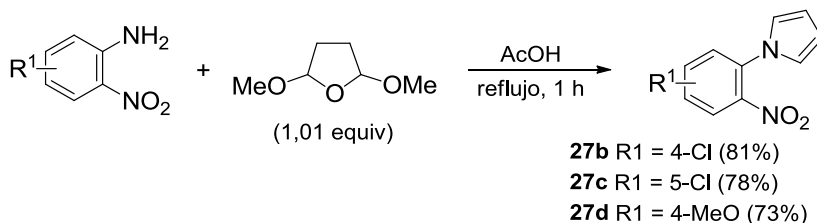
3.1.3.2. Preparación de los sustratos de partida **27** y **30**

Una vez establecidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de la pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina **28ab**, decidimos estudiar el alcance de este nuevo método. Para comprobar su versatilidad y tolerancia a la presencia de otros grupos funcionales se procedió a la síntesis de varios 1-(2-nitroaril)pirroles **27** con diferentes sustituyentes. Además, se prepararon dos 1-(2-nitroaril)indoles **30** con la intención de ampliar el alcance sintético del proceso a la preparación de indolo[1,2-*a*]quinoxalinas **31**. Asimismo, con el objetivo de estudiar la diversidad estructural que podría aportar el compuesto carbonílico, decidimos emplear diferentes glicoles secundarios y terciarios **2** como agentes reductores.

A. Preparación de los 1-(2-nitrofenil)-1H-pirroles **27b-d**

Siguiendo una metodología conocida, la reacción de las 2-nitroanilinas correspondientes con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en ácido acético a reflujo,

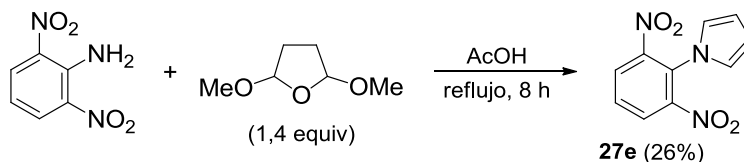
permitió obtener los 1-(2-nitrofenil)-1*H*-pirroles **27b-d** deseados con buenos rendimientos. (Esquema 3.10).²⁴⁵



Esquema 3.10

B. Preparación del 1-(2,6-dinitrofenil)-1*H*-pirrol (**27e**)

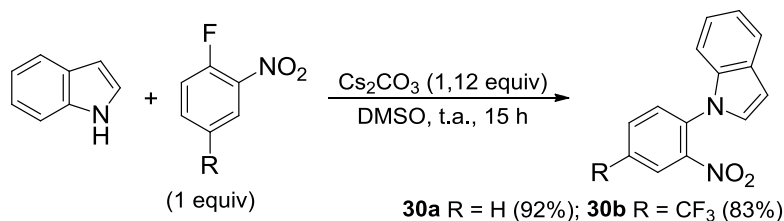
Para la obtención del dinitrocompuesto **27e** se utilizó un procedimiento similar al anterior pero empleando como sustrato de partida 2,6-dinitroanilina y un ligero exceso de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (Esquema 3.11).²⁴⁶



Esquema 3.11

C. Preparación de los 1-(2-nitrofenil)-1*H*-indoles **30a,b**

Por su parte, los derivados indólicos **30a,b** se prepararon con buenos rendimientos a partir de indol y 1-fluoro-2-nitrobenenos, en presencia de Cs₂CO₃ en DMSO a temperatura ambiente (Esquema 3.12).²⁴⁷



Esquema 3.12

²⁴⁵(a) J. Guillon, P. Dallemagne, B. Pfeiffer, P. Renard, D. Manechez, A. Kervran, S. Rault, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 293. (b) J. Guillon, P. Grellier, M. Labaied, P. Sonnet, J.-M. Léger, R. Déprez-Poulain, I. Forfar-Bares, P. Dallemagne, N. Lemaitre, F. Pêhourcq, J. Rochette, C. Sergheraert, J. Jarry, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1997.

²⁴⁶D. Hou, H. Balli, *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 2608.

²⁴⁷L. A. Crawford, H. McNab, A. R. Mount, S. I. Wharton, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6642.

3.1.3.3. Alcance de la reacción

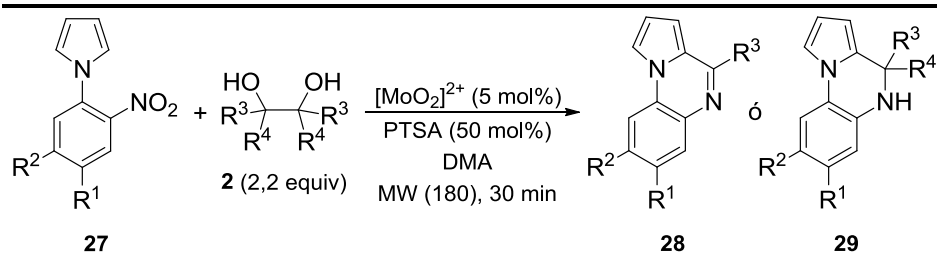
3.1.3.3.1. Síntesis de los derivados de [1,2-*a*]quinoxalina **28** y **29** a partir de los 1-(2-nitrofenil)pirroles **27**

Los diferentes sustratos **27** se hicieron reaccionar con 2,2 equivalentes del correspondiente glicol **2**, en presencia de un 5 mol% de MoO₂Cl₂(dmf)₂ y medio equivalente de PTSA, en DMA a 180 °C y utilizando calentamiento por irradiación con microondas. Bajo estas condiciones fue posible obtener una variedad de pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **28** y dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **29** con elevados rendimientos (Tabla 3.2).

En primer lugar evaluamos el alcance de la reacción atendiendo a la naturaleza del glicol **2** (entradas 2-7). Así, cuando se hizo reaccionar al sustrato modelo **27a** con los glicoles secundarios funcionalizados con grupos halógeno (**2d,f**) o metoxilo (**2e**), se obtuvieron las correspondientes pirroloquinoxalinas **28** con elevados rendimientos (entradas 2-4).

Además, los glicoles di-terciarios **2a,g,h** también participan en este proceso tándem reaccionando con el sustrato **27a** bajo las mismas condiciones de reacción (entradas 5-7). En estos casos, debido a la formación de cetonas como subproductos en la reducción inicial del sustrato **27a** con estos dioles di-terciarios **2**, la reacción condujo a las correspondientes dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **29**, también con buenos rendimientos. Cabe destacar que, en función del alcohol di-terciario empleado, esta reacción permite acceder a dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **29** que pueden presentar en la posición 4 tanto sustituyes alquílicos como arílicos.

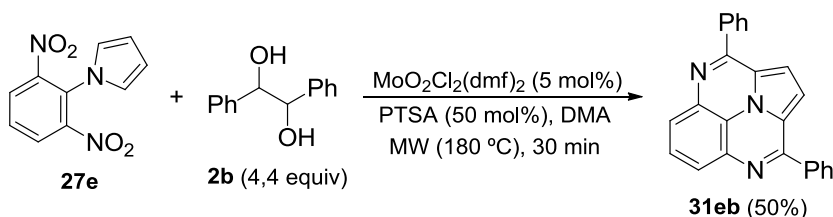
A continuación se evaluó la tolerancia a la presencia de grupos funcionales en el nitroareno **27** empleando los derivados pirrólicos **27b-d**, los cuales presentan grupos cloro o metoxilo en diferentes posiciones. Los sustratos **27b-d** se hicieron reaccionar con diferentes glicoles **2**, tanto di-secundarios como di-terciarios, obteniéndose en todos los casos las correspondientes pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **28** y dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **29** con elevados rendimientos (entradas 8-13).

Tabla 3.2 Síntesis de las pirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **28** y las dihidropirrolo[1,2-*a*]quinoxalinas **29**

Ent. ^a	27	R ¹	R ²	2	R ³	R ⁴	Producto	Rto. (%) ^b
1	27a	H	H	2b	Ph	H	28ab	78, 73 ^c
2	27a	H	H	2f	4-ClC ₆ H ₄	H	28af	70
3	27a	H	H	2e	4-MeOC ₆ H ₄	H	28ae	71
4	27a	H	H	2d	4-BrC ₆ H ₄	H	28ad	83
5	27a	H	H	2a	Me	Me	29aa	94
6	27a	H	H	2g	Ph	Me	29ag	78
7	27a	H	H	2h	Ph	Ph	29ah	60
8	27b	Cl	H	2b	Ph	H	28bb	80
9	27b	Cl	H	2a	Me	Me	29ba	76
10	27c	H	Cl	2b	Ph	H	28cb	81
11	27c	H	Cl	2e	4-MeOC ₆ H ₄	H	28ce	84
12	27d	MeO	H	2d	4-BrC ₆ H ₄	H	28dd	70
13	27d	MeO	H	2a	Me	Me	29da	72

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del nitroareno derivado **27**. ^bRendimiento del correspondiente producto aislado **28** o **29** referido al nitroareno **27** de partida. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional en tubo sellado y con una carga adicional de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%), añadida tras 1 h de reacción.

A continuación, llevamos a cabo la reacción empleando como sustrato de partida el 1-(2,6-dinitrofenil)-1*H*-pirrol (**27e**) para comprobar si podíamos aplicar esta metodología a la síntesis de triazaciclopenta[*cd*]fenalenos **31**. Así, al hacer reaccionar el compuesto **27e**, bajo las condiciones óptimas pero aumentando la cantidad de glicol **2b** a 4,4 equivalentes, se obtuvo el 3,9-difenil-2a¹,4,8-triazaciclopenta[*cd*]fenaleno (**31eb**) con un rendimiento del 50% (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

Cabe destacar que en el único antecedente de la preparación de este compuesto, descrito por Balli, la reacción se llevó a cabo en tres pasos independientes empleando como material de partida el mismo compuesto **27e**, pero obteniéndose el producto **31eb** con un rendimiento global del 14%.²⁴⁶

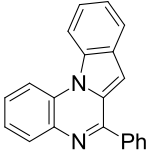
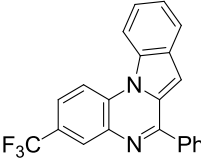
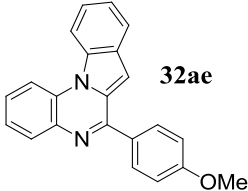
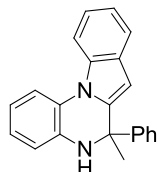
3.1.3.3.2. Síntesis de los derivados de [1,2-*a*]quinoxalinas **32** y **33** a partir de los 1-(2-nitrofenil)indoles **30a,b**

A continuación se trataron los 1-(2-nitrofenil)indoles **30** con varios glicoles **2**, empleando las mismas condiciones de reacción encontradas como óptimas para la síntesis de las pirroloquinoxalinas **28** (Tabla 3.3). Satisfactoriamente, el tratamiento de los sustratos **30** con los glicoles secundarios **2b** y **2e** condujo a las correspondientes indoloquinoxalinas **32** con rendimientos de buenos a excelentes (entradas 1-3). Además, cuando se empleó un glicol terciario (**2g**) como agente reductor, también se obtuvo el correspondiente derivado de dihidroindoloquinoxalina **33ag** (entrada 4).

Es importante destacar que la presencia del grupo trifluorometilo no interfiere en el transcurso de la reacción, como pone de manifiesto la obtención de la indoloquinoxalina **32bb** con un rendimiento del 74% a partir de 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol (**30b**).

Además, esta reacción también puede llevarse a cabo utilizando calentamiento convencional como se demostró en la preparación del producto **32ab**, aunque se observó una ligera disminución del rendimiento y fue necesaria una carga adicional del catalizador (entrada 1).

Tabla 3.3 Síntesis de las indolo[1,2-*a*]quinoxalinas **32** y la dihidroindolo[1,2-*a*]quinoxalina **33**

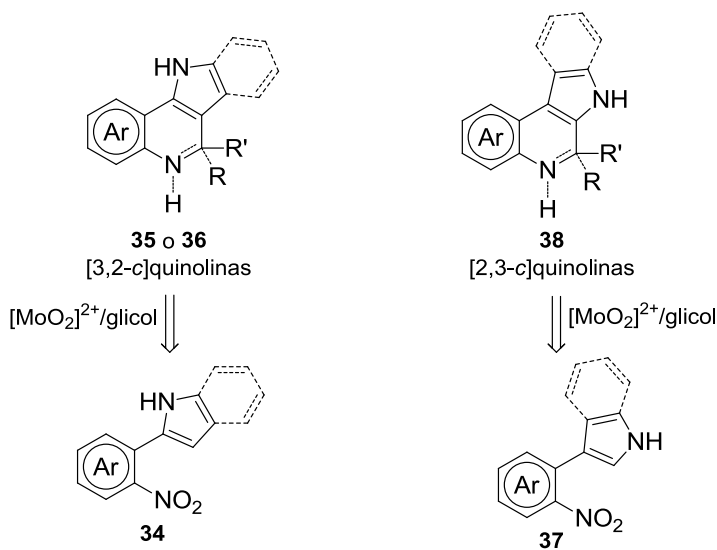
Ent. ^a	30	R ¹	2	R ³	R ⁴	Producto	Rto. (%) ^b
1	30a	H	2b	Ph	H	 32ab	95, 83 ^c
2	30b	CF ₃	2b	Ph	H	 32bb	74
3	30a	H	2e	4-MeOC ₆ H ₄	H	 32ae	61
4	30a	H	2g	Ph	Me	 33ag	51

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de nitroareno **30**. ^bRendimiento del correspondiente producto aislado **32** o **33** referido al nitroareno **30** de partida. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional en tubo sellado y con una carga adicional de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) añadida tras 1 h de reacción.

3.1.3.4. Extensión del alcance de la reacción a la síntesis de derivados de quinolina empleando pirroles e indoles con diferentes modelos de sustitución

3.1.3.4.1. Síntesis de los derivados de [3,2-*c*]quinolinas **35** y **36** y de [2,3-*c*]quinolinas **38** a partir de los 2-nitroarilpirroles e indoles **34** y **37**

En vista de los excelentes resultados obtenidos en la preparación de las quinoxalinas **28**, **29**, **32** y **33** a partir de los nitroarenos **27** y **30**, decidimos intentar extender el alcance de esta nueva estrategia sintética a la preparación de diferentes pirrolo- e indoloquinolinas empleando como sustratos de partida pirroles e indoles sustituidos en la posición C2 o C3 con un grupo 2-nitrofenilo. Los derivados de [3,2-*c*]quinolinas se obtendrían a partir de indoles o pirroles que presentan el grupo 2-nitrofenilo en posición C2, mientras que a las [2,3-*c*]quinolinas se podría acceder a partir de los mismos sustratos con el grupo 2-nitrofenilo sustituido en posición C3 (Esquema 3.14).

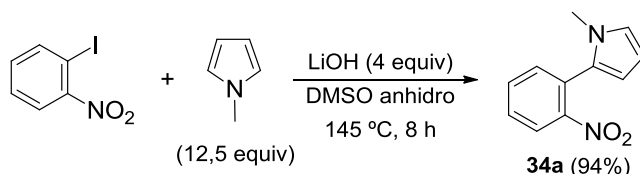


Esquema 3.14

Con este nuevo objetivo en mente se llevó a cabo la preparación de una serie de derivados nitroaromáticos susceptibles de actuar como sustratos de partida en nuestra reacción. A continuación se exponen los diversos métodos empleados para la obtención de estos compuestos que presentan el sustituyente 2-nitrarilo en la posición 2 o 3 de pirroles e indoles.

3.1.3.4.2. Preparación de los sustratos de partida **34** y **37**A. Preparación del 1-metil-2-(2-nitrofenil)-1H-pirrol (**34a**)

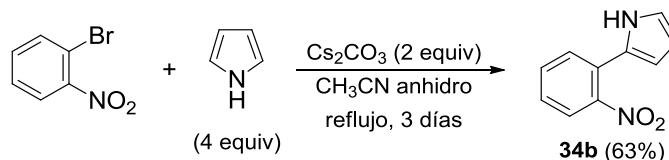
El tratamiento del 1-iodo-2-nitrobenzénico con exceso de *N*-metilpirrol en presencia de LiOH en DMSO anhidro permitió la obtención del sustrato **34a** con excelente rendimiento. (Esquema 3.15).²⁴⁸



Esquema 3.15

B. Preparación del 2-(2-nitrofenil)-1H-pirrol (**34b**)

Para llevar a cabo su síntesis se hizo reaccionar 1-bromo-2-nitrobenzénico con pirrol en presencia de Cs₂CO₃, en acetonitrilo anhidro a reflujo, pudiéndose aislar el producto esperado con buen rendimiento (Esquema 3.16).²⁴⁹



Esquema 3.16

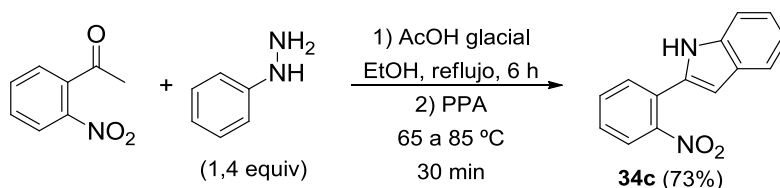
C. Preparación del 2-(2-nitrofenil)-1H-indol (**34c**)

Este compuesto se preparó con buen rendimiento mediante la síntesis de indoles de Fischer. Inicialmente se hicieron reaccionar 2'-nitroacetofenona y fenilhidracina para formar la correspondiente fenilhidrazona. Su tratamiento posterior con ácido polifosfórico (PPA) bajo calentamiento progresivo de 65 a 85 °C durante 30 minutos generó el producto **34c** (Esquema 3.17).²⁵⁰

²⁴⁸D. T. Gryko, O. Vakuliuk, D. Gryko, B. Koszarna, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9517.

²⁴⁹L. Copey, L. Jean-Gérard, E. Framery, G. Pilet, B. Andrioletti, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4759.

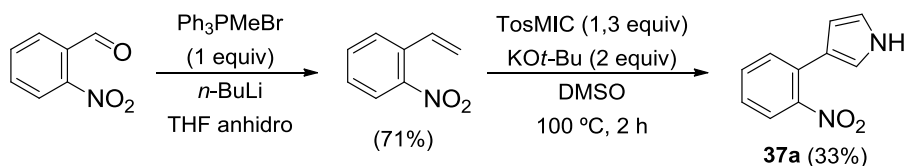
²⁵⁰H. B. MacPhillamy, R. L. Dziemian, R. A. Lucas, M. E. Kuehne, *J. Am Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2172.



Esquema 3.17

D. Preparación del 3-(2-nitrofenil)-1H-pirrol (37a)

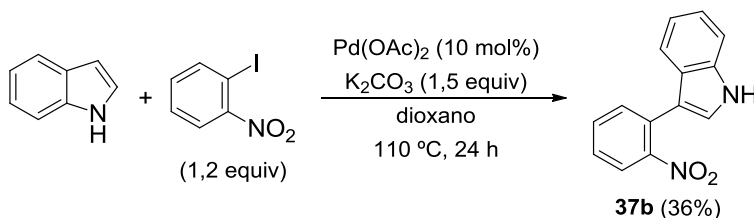
Para la obtención de este sustrato se llevó a cabo la secuencia sintética mostrada en el Esquema 3.18. En primer lugar, el bromuro de metiltrifenilfosfonio se desprotonó con *n*-BuLi generando el iluro correspondiente, el cual se hizo reaccionar con 2-nitrobenzaldehído formándose 2-nitroestireno. Su tratamiento con *p*-toluensulfonilmetil isonitrilo (TosMIC) en presencia de KO*t*-Bu en DMSO a 100 °C, dio lugar al compuesto **37a** con un rendimiento moderado.²⁵¹



Esquema 3.18

E. Preparación del 3-(2-nitrofenil)-1H-indol (37b)

Por último, se hizo reaccionar el indol con 1-iodo-2-nitrobenzene en presencia de base y Pd(OAc)₂ en cantidades catalíticas, obteniéndose el derivado indólico **37b** deseado con rendimiento moderado (Esquema 3.19).²⁵²



Esquema 3.19

²⁵¹M. Akula, J. P. Sridevi, P. Yogeewari, D. Sriram, A. Bhattacharya, *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 811.

²⁵²P. S. Volvoikar, S. G. Tilve, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 892.

3.1.3.4.3. Síntesis de los derivados de [3,2-*c*]quinolinas 35 y 36

La estructura de pirrolo- e indolo[3,2-*c*]quinolinas se encuentra presente en alcaloides naturales y varios compuestos análogos que muestran un amplio espectro de propiedades biológicas y farmacológicas. En la Figura 3.2 se muestran varios compuestos con demostrada utilidad farmacológica que presentan este motivo estructural (Figura 3.2).²⁵³

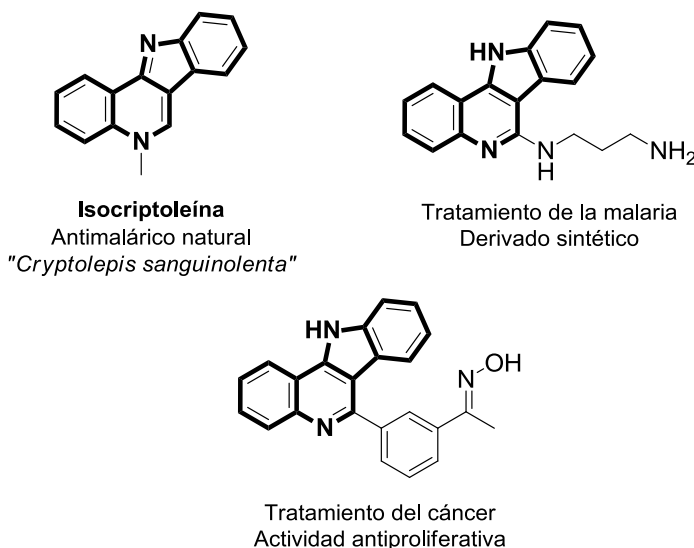
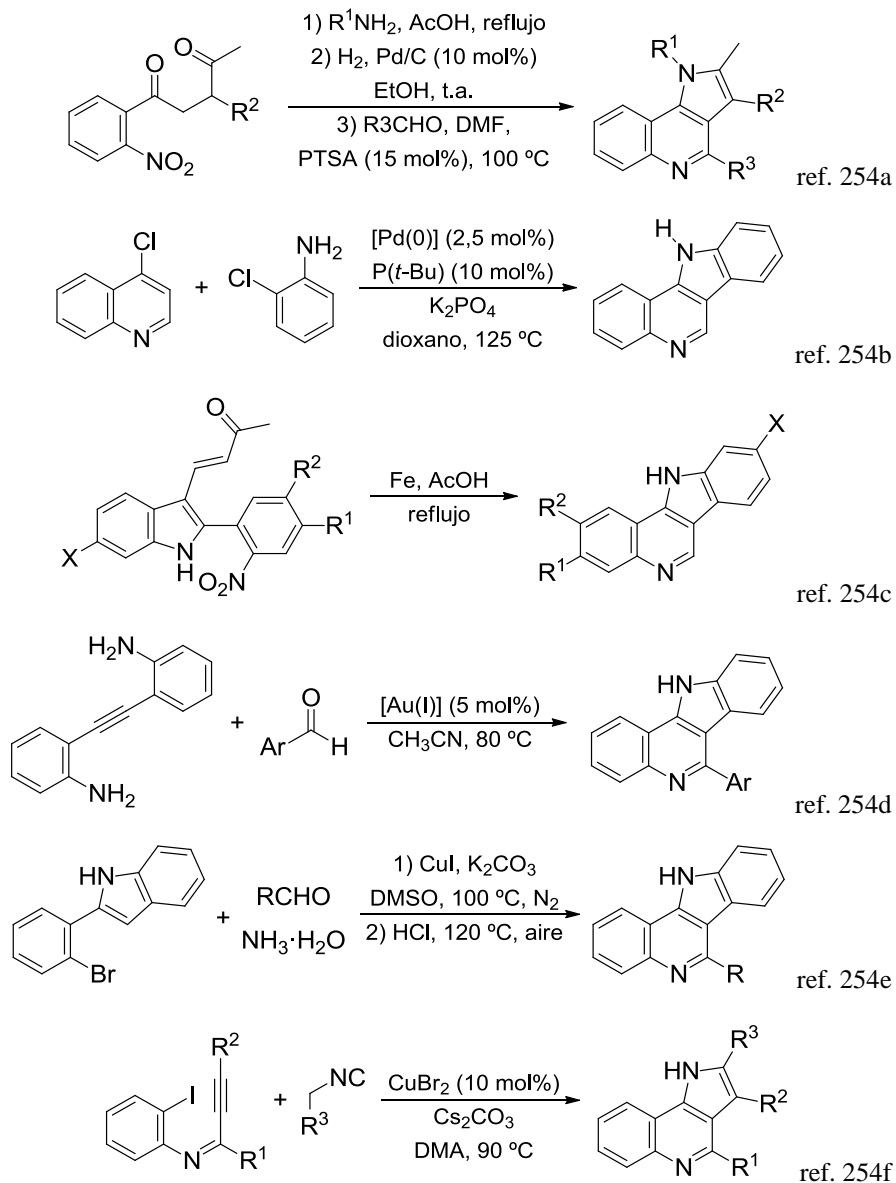


Figura 3.2

Sin embargo, aunque en la literatura se encuentran descritos diferentes métodos que permiten preparar estos derivados heterocíclicos, la mayoría de ellos presentan diversos inconvenientes como baja tolerancia a la presencia de grupos funcionales, limitación en el alcance del proceso o el empleo de materiales de partida de elevado coste y/o difícil acceso. En el Esquema 3.20 se muestran varios ejemplos de estos procesos.²⁵⁴

²⁵³Por ejemplo, ver: (a) N. Wang, K. J. Wicht, K. Imai, M.-Q. Wang, T. A. Ngoc, R. Kiguchi, M. Kaiser, T. J. Egan, T. Inokuchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2629. (b) C.-M. Lu, Y.-L. Chen, H.-L. Chen, C.-A. Chen, P.-J. Lu, C.-N. Yang, C.-C. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1948.

²⁵⁴(a) M. L. Testa, L. Lamartina, F. Mingoia, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5873. (b) C. Meyers, G. Rombouts, K. T. J. Loones, A. Coelho, B. U. W. Maes, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 465. (c) M. G. Uchuskin, A. S. Pilipenko, O. V. Serdyuk, I. V. Trushkov, A. V. Butin, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7262. (d) G. Abbiati, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, E. Pietropaolo, E. Rossi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7801. (e) S. Guo, L. Tao, W. Zhang, X. Zhang, X. Fan, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10955. (f) C. Zheng, T. Liu, X. Liu, X. Fan, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9428.



Esquema 3.20

Empleando unas condiciones de reacción similares a las descritas para la síntesis de las quinoxalinas **28**, **29**, **32** y **33**, los 2-(2-nitrofenil)pirroles e indoles **34** se utilizaron como materiales de partida (Tabla 3.4). Así, el tratamiento de los sustratos **34** con diferentes glicoles di-secundarios **2** condujo a la formación de las pirrolo e indoloquinolinas deseadas **35** con elevados rendimientos (entradas 1-3, 5 y 6).

Del mismo modo, también fue posible acceder a los derivados de dihidroquinolina **36** con buenos rendimientos empleando, como agentes reductores, glicoles di-terciarios tales como **2a** y **2g** (entradas 4, 7 y 8).

Tabla 3.4 Síntesis de las pirrolo- e indolo[3,2-*c*]quinolinas **35** y las dihidropirrolo- y dihidroindolo[3,2-*c*]quinolinas **36**

Ent. ^a	1ε	R ¹	2	R ³	R ⁴	Producto	Rto. (%) ^b
1	34a	Me (pirrolil)	2b	Ph	H	35ab	72
2	34b	H (pirrolil)	2b	Ph	H	35bb	69
3	34a	Me (pirrolil)	2d	4-BrC ₆ H ₄	H	35ad	94
4	34a	Me (pirrolil)	2a	Me	Me	36aa	75
5	34c	H (indolil)	2b	Ph	H	35cb	83, 78 ^c
6	34c	H (indolil)	2c	2-ClC ₆ H ₄	H	35cc	71
7	34c	H (indolil)	2a	Me	Me	36ca	83
8	34c	H (indolil)	2g	Ph	Me	36cg	65

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del nitroareno **34**. ^bRendimiento del correspondiente producto aislado **35** o **36** referido al nitroareno **34** de partida. ^cReacción llevada a cabo con calentamiento convencional en tubo sellado y con una carga adicional de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) añadida tras 1 h de reacción.

Es importante señalar que el empleo de un glicol que presenta un sustituyente en la posición *orto* de anillo benzénico, como es el caso del 1,2-bis(2-clorofenil)etano-1,2-diol (**2c**) no interfiere en el transcurso de la reacción, obteniéndose la correspondiente indoloquinolina **35cc** con un rendimiento del 71% (entrada 6).

También cabe mencionar que es posible la utilización de los sustratos **34b** y **34c** que presentan un enlace N–H sin que la reacción se vea afectada negativamente, poniendo de manifiesto que no es necesaria la protección del átomo de nitrógeno del nitrocompuesto de partida para que la reacción transcurra satisfactoriamente.

De nuevo se comprobó la viabilidad del proceso empleando calentamiento convencional en lugar de irradiación con microondas llevando a cabo la síntesis de la indoloquinolina **35cb**, aunque se aisló con un rendimiento ligeramente

inferior al obtenido al llevar a cabo la reacción bajo irradiación con microondas (entrada 5).

Además, es importante destacar que las reacciones a partir de los 2-(2-nitrofenil)pirroles **34a,b** tuvieron lugar sin requerir la presencia del ácido de Brønsted (PTSA), confirmando que esta secuencia de reacciones en cascada puede ser catalizada exclusivamente por complejos de dioxomolibdeno(VI) cuando se emplean sustratos de partida altamente reactivos.

3.1.3.4.4. Síntesis de derivados de [2,3-*c*]quinolinas **38**

A continuación, se siguió estudiando el alcance de este nuevo proceso empleando como sustrato de partida los derivados **37** que presentan un sustituyente 2-nitrofenilo en la posición C3 del pirrol o indol de partida, con el objetivo de preparar pirrolo- e indolo[2,3-*c*]quinolinas.

Estos sistemas heterocíclicos, aunque son raros en la naturaleza, también se encuentran presentes en productos naturales que poseen actividades biológicas prometedoras.²⁵⁵ En la Figura 3.3 se representan los únicos productos naturales conocidos que contienen estas estructuras poliheterocíclicas, destacando las *Marinoquinolinas A-F* que presentan propiedades farmacológicas variadas tales como antibióticas, fungicidas, antiparasitarias o antiproliferativas.

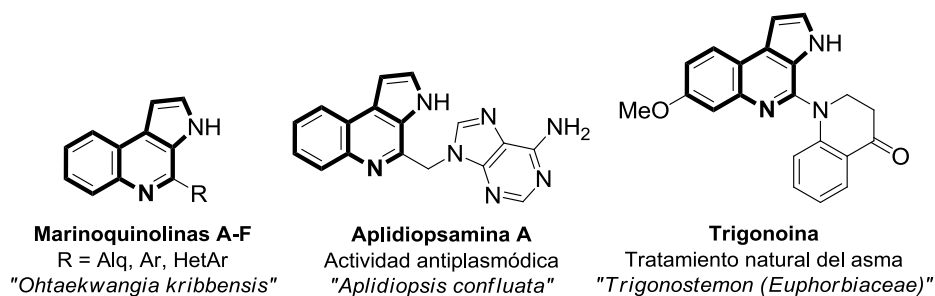


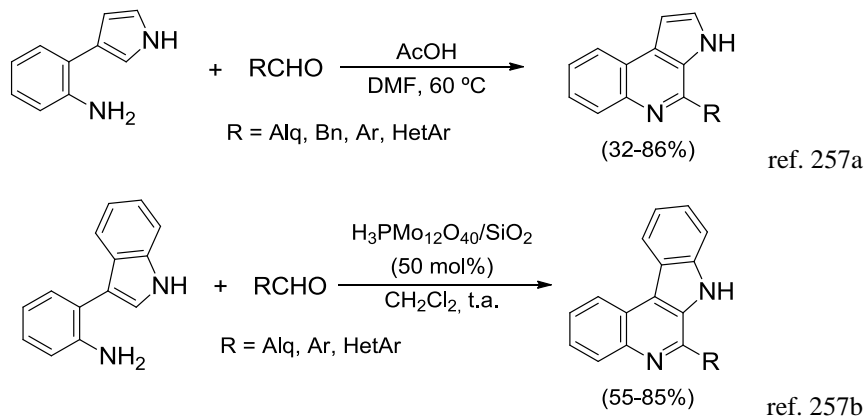
Figura 3.3

Se han descrito diferentes aproximaciones para la preparación de este tipo de compuestos heterocíclicos,²⁵⁶ siendo la reacción de Pictet-Spengler una de

²⁵⁵(a) A. R. Carroll, S. Duffy, V. M. Avery, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8291. (b) P. W. Okanya, K. I. Mohr, K. Gerth, R. Jansen, R. Müller, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 603. (c) S.-F. Li, Y.-T. Di, H.-P. He, Y. Zhang, Y.-H. Wang, J.-L. Yin, C.-J. Tan, S.-L. Li, X.-J. Hao, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3186. (d) P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, *Curr. Org. Synth.* **2016**, 13, 58.

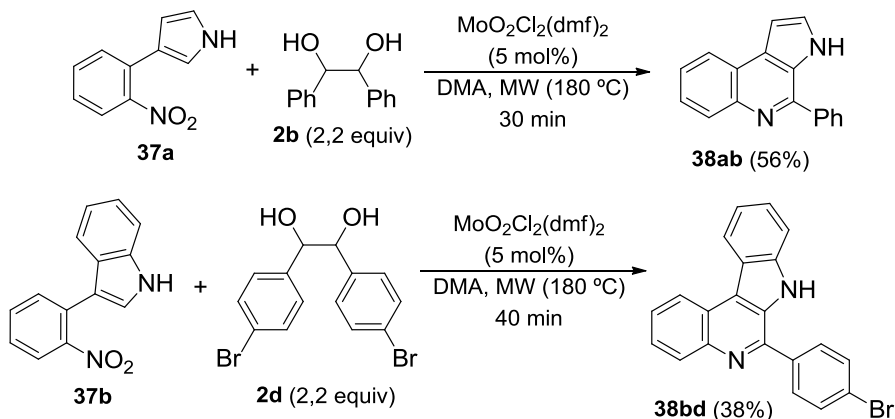
²⁵⁶Para ejemplos recientes, ver: (a) A. C. Lindsay, J. Sperry, *Synlett* **2013**, 461. (b) J. P. Mahajan, Y. R. Suryawanshi, S. B. Mhaske, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5804. (c) J. D. Panarese, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5808. (d) Y. Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K.-i. Yamada, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 957.

las metodologías más extendidas, empleando como sustratos de partida pirroles o indoles con sustituyentes 2-aminofenilo en la posición C3 y aldehídos (Esquema 3.21).^{244d, 257}



Esquema 3.21

Así, se llevó a cabo la síntesis de la pirrolo[2,3-*c*]quinolina **38ab** y la indolo[2,3-*c*]quinolina **38bd**, por tratamiento del 3-(2-nitrofenil)pirrol (**37a**) con el glicol **2b**, y por reacción del 3-(2-nitrofenil)indol (**37b**) con el glicol **2d**, respectivamente (Esquema 3.22). En ambos casos no fue necesaria la adición de PTSA para obtener los correspondientes heterociclos **38**, los cuales se aislaron con rendimientos moderados.



Esquema 3.22

²⁵⁷(a) M. Akula, J. P. Sridevi, P. Yogeewari, D. Sriram, A. Bhattacharya, *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 811. (b) P. Srihari, B. Padmabhavani, S. Ramesh, Y. B. Kumar, A. Singh, R. Ummanni, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2360.

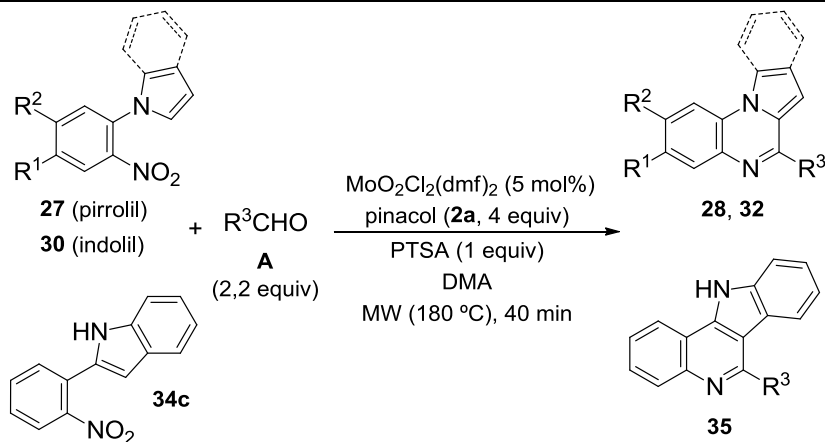
3.1.3.5. *Síntesis de los derivados de [1,2-a]quinoxalinas 28 y 32 e indolo[3,2-c]quinolina 35 empleando aldehídos externos*

Como se explicó en los *Antecedentes Generales* (Apartado C.5, Esquema A.42), no es posible llevar a cabo la ruptura oxidante de glicoles di-secundarios alifáticos empleando complejos de dioxomolibdeno(VI).⁶¹ Por lo tanto, una de las limitaciones que presenta esta nueva estrategia sintética para la obtención de derivados de quinoxalinas y quinolinas es la necesidad de emplear glicoles di-secundarios bencílicos como agentes reductores. Esto implica que el sustituyente que presentan en la posición C4 o C6, los poliheterociclos así obtenidos, debe ser obligatoriamente arílico.

Y así, con el objetivo de solventar esta limitación, y teniendo en consideración la mayor reactividad que presentan los aldehídos en comparación con las cetonas, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo esta secuencia de reacciones utilizando pinacol (**2a**) únicamente como agente reductor del compuesto nitroaromático de partida, y añadiendo diferentes aldehídos **A** como reactivo carbonílico para la formación de la imina intermedia. Así, se diseñó un nuevo proceso tándem de reducción/formación de imina con aldehído externo/ciclación intermolecular/oxidación con las condiciones de reacción que aparecen recogidas en la Tabla 3.5.

Se estudió el alcance de este nuevo proceso empleando los sustratos nitroaromáticos **27a-d**, **30a** y **34c**, utilizados anteriormente, y una selección de aldehídos **A** aromáticos (entradas 1 y 2), heteroaromáticos (entradas 3 y 4) y alifáticos (entradas 5-9). Cabe destacar que fue necesario el empleo de un exceso de pinacol (**2a**) y aldehído, debido probablemente a que compite la pinacolización del aldehído externo, así como la adición de un equivalente de PTSA para obtener selectivamente los correspondientes poliheterociclos nitrogenados **28**, **32** y **35**, los cuales fueron aislados con buenos rendimientos.

Empleando esta nueva metodología fue posible acceder a los derivados de quinoxalina **28** y **32** y de quinolina **35** que presentan un sustituyente alquílico en la posición C4 o C6 (entradas 5-9), los cuales no son accesibles empleando como agente reductor glicoles di-secundarios alquílicos debido a que, como se ha señalado anteriormente, los complejos de dioxomolibdeno(VI) no son capaces de catalizar la ruptura oxidante de estos glicoles no activados.

Tabla 3.5 Síntesis de las pirrolo- e indolo[1,2-*a*]quinolinas (**28** y **32**) e indolo[1,2-*a*]quinolinas **35** empleando los aldehídos externos **A**

Ent. ^a	Sustrato	R ¹	R ²	A	R ³	Producto	Rto. (%) ^b
1	27a	H	H	A1	Ph	28ab	63
2	27a	H	H	A2	4-FC ₆ H ₄	28añ	60
3	27b	Cl	H	A3	3-Th ^c	28bo	70
4	27c	H	Cl	A4	3-Py ^d	28cp	56
5	27a	H	H	A5	<i>n</i> -Pr	28aq	75
6	27b	Cl	H	A5	<i>n</i> -Pr	28bq	80
7	27d	MeO	H	A5	<i>n</i> -Pr	28dq	81
8	30a	H	H	A6	<i>n</i> -Pent	32ar	57
9	34c	—	—	A5	<i>n</i> -Pr	35cq	66

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del compuesto nitroaromático correspondiente (**27**, **30**, **34**).

^bRendimiento del correspondiente producto aislado **28**, **32** o **35** referido al compuesto nitroaromático (**27**, **30**, **34**) de partida. ^c3-Th = 3-tienilo. ^d3-Py = 3-piridilo.

Como conclusión de este apartado podemos decir que hemos desarrollado una nueva variante de la reacción de Pictet-Spengler para la síntesis de diversos poliheterociclos nitrogenados (quinoxalinas y quinolinas pirrolo o indolo fusionadas) a partir de derivados nitroaromáticos y glicoles, empleando como catalizador $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ y, según el sustrato empleado, PTSA como co-catalizador. La síntesis se lleva a cabo en un proceso tándem que implica la reducción del nitrocompuesto, la formación de una imina, su ciclación intramolecular y, en algunos casos, una oxidación final. Cabe destacar la incorporación del subproducto carbonílico, generado en la reducción inicial, a la estructura del producto final. Alternativamente, es posible llevar a cabo la

síntesis de estos poliheterociclos nitrogenados empleando un método alternativo a partir de los mismos sustratos nitroaromáticos pero empleando pinacol (**2a**) exclusivamente como agente reductor, y añadiendo un aldehído externo como reactivo. Nuestro grupo continúa estudiando en la actualidad esta estrategia sintética empleando diferentes estructuras (hetero)aromáticas que presentan un sustituyente 2-nitrofenilo.

Por otro lado, también se están llevando a cabo estudios sobre la actividad biológica que presentan los compuestos poliheterocíclicos sintetizados con esta nueva metodología en colaboración con investigadores de la Universidad de Alcalá. En concreto, estas estructuras policíclicas derivadas del pirrol y del indol presentan demostrada capacidad de inhibición de diversas dianas terapéuticas de gran interés para el tratamiento de enfermedades renales derivadas de la diabetes, tales como Proteína Tirosina Fosfatasa 1B, Proteínas de unión a los ácidos grasos, Angiotensina II y Calpaína.²⁵⁸

²⁵⁸P. Sánchez Alonso: Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, 2013.

3.2. SÍNTESIS DE QUINOLINAS

3.2.1. Introducción

Las quinolinas son compuestos heterocíclicos muy importantes en Química Médica debido a que se encuentran presentes en gran variedad de productos naturales con un amplio rango de actividades biológicas²⁵⁹ con capacidad antibiótica,²⁶⁰ antiparasitaria²⁶¹ o anticancerígena.²⁶² Entre todas ellas destacan especialmente aquellas que presentan propiedades farmacológicas para el tratamiento de la malaria²⁶³ como es el caso de la *quinina* y su análogo sintético, la *cloroquina* (Figura 3.4). Ambos compuestos fueron los primeros fármacos que permitieron tratar adecuadamente esta grave enfermedad parasitaria.

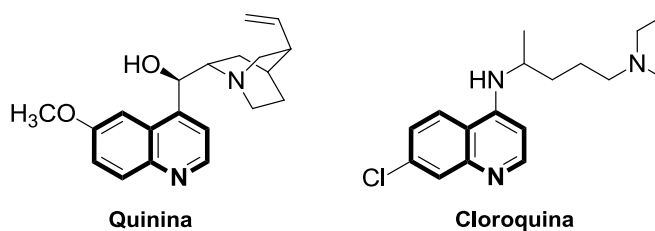


Figura 3.4

3.2.2. Antecedentes generales de la síntesis de quinolinas

El gran interés que presenta esta estructura ha producido una abundante y regular literatura que recoge numerosas metodologías sintéticas que permiten acceder a una gran variedad de quinolinas.²⁶⁴ Sin embargo, los métodos clásicos de preparación de estos heterociclos presentan importantes inconvenientes tales como el empleo de materiales de partida o catalizadores poco accesibles, de elevado coste, y/o la formación de gran cantidad de subproductos. No obstante, también se han descrito procesos sintéticos que permiten acceder a quinolinas empleando condiciones medioambientalmente más benignas.

²⁵⁹(a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Chem.* **2008**, 25, 166. (b) K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3245.

²⁶⁰Y.-L. Chen, K.-C. Fang, J.-Y. Sheu, S.-L. Hsu, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.* **2001**, 44(14), 2374.

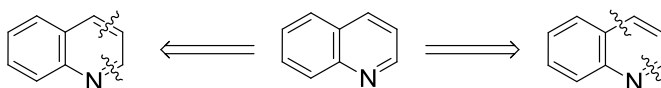
²⁶¹X. Franck, A. Fournet, E. Prina, R. Mahieux, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 14, 3635.

²⁶²P. Rodríguez-Loaiza, A. Quintero, R. Rodríguez-Sotres, J. D. Solano, A. Lira-Rocha, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 5.

²⁶³S. Vandekerckhove, M. D'hooghe, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5098.

²⁶⁴Para una selección de revisiones, ver: (a) S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, *Chem. Heterocycl. Chem.* **2006**, 42, 701. (b) S. Madapa, A. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 1116. (c) R. I. Khusnutdinov, A. R. Bayguzina, U. M. Dzhemilev, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 768, 75. (d) G. A. Ramann, B. J. Cowen, *Molecules* **2016**, 21, 98.

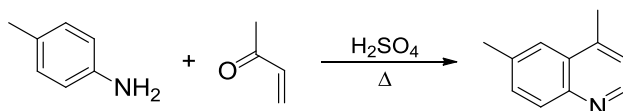
En el Esquema 3.23 se muestran recogidas las principales desconexiones para la síntesis de quinolinas a partir de precursores no heterocíclicos.



Esquema 3.23

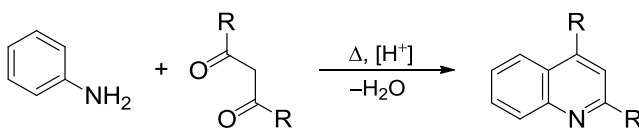
De entre los métodos conocidos para la síntesis de quinolinas, los procesos más habituales implican la utilización de diferentes anilinas como materiales de partida, destacando tres aproximaciones generales para la preparación de estos heterociclos a partir de anilinas, todas ellas desarrolladas inicialmente a finales del siglo XIX.

La primera de estas estrategias es la síntesis de Skraup, mediante la cual se obtienen quinolinas a través de la reacción de anilinas con sistemas carbonílicos α,β -insaturados en presencia de H_2SO_4 y un agente oxidante como nitrobenzeno (Esquema 3.24),²⁶⁵ u oxidantes más suaves como ácido arsénico ó As_2O_3 .²⁶⁶ Es habitual el empleo de glicerol en presencia de H_2SO_4 concentrado para generar *in situ* acroleína, obteniéndose en este caso quinolinas que no presentan sustitución en el anillo heterocíclico.



Esquema 3.24

La segunda aproximación es la síntesis de Combes.²⁶⁷ En este proceso el heterociclo se obtiene por reacción de anilinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos en medio ácido (Esquema 3.25) El anillo heterocíclico se forma por ciclodeshidratación del intermedio enamino, generado inicialmente.



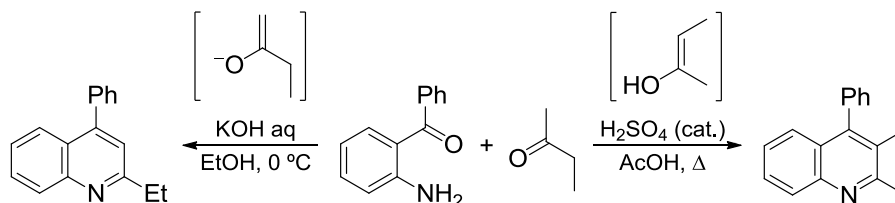
Esquema 3.25

²⁶⁵Z. H. Skraup, *Eine Synthese de Chinolins en Berichte* **1880**, 13, 2086.

²⁶⁶I. L. Finar, *Organic Chemistry*, Vol. 1, Pearson Education, **1941**, pág 857.

²⁶⁷A. Combes, *Bull. Chim. Soc.* **1888**, 49, 89.

Por último, la síntesis de quinolinas de Friedländer representa una de las aproximaciones más empleadas.²⁶⁸ Esta reacción consiste en la condensación, y la posterior ciclodeshidratación, de *o*-acilanilinas con compuestos carbonílicos que poseen un grupo metileno en α , bajo catálisis ácida o básica (Esquema 3.26). El modelo de sustitución del producto final depende de si la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de control cinético o termodinámico.

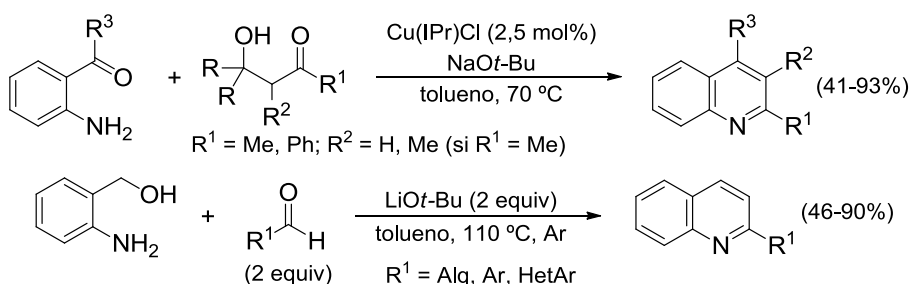


Esquema 3.26

3.2.A. SÍNTESIS DE QUINOLINAS DE FRIEDLÄNDER CATALIZADA POR $[\text{MoO}_2]^{2+}$

3.2.A.1. Introducción

Una de las principales desventajas que presenta la síntesis de Friedländer, así como también muchos del resto de métodos conocidos, es la necesidad de emplear *o*-aminobenzaldehídos²⁶⁹ o compuestos relacionados como alcoholes α -2-aminobencílicos²⁷⁰ (Esquema 3.27), los cuales son relativamente inestables y, por lo tanto, deben ser preparados previamente, normalmente mediante la reducción del correspondiente compuesto aromático *o*-nitrocarbonílico.



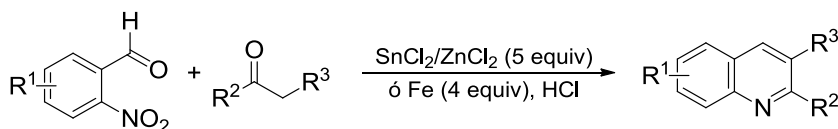
Esquema 3.27

²⁶⁸(a) P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem.* **1882**, *15*, 2572. Para una revisión ver: (b) J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652. (c) M. Fallah-Mehrjardi, *Mini Rev. Org. Chem.* **2017**, *14*, 187.

²⁶⁹Para un ejemplo reciente, ver: S.-L. Zhang, Z.-Q. Deng, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8966.

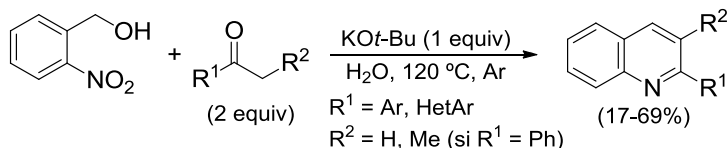
²⁷⁰A modo de ejemplo, ver: Y.-F. Liang, X.-F. Zhou, S.-Y. Tang, Y.-B. Huang, Y.-S. Fenga, H.-J. Xu, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7739.

En este contexto se han descrito algunas variantes “one pot” de la síntesis de Friedländer que parten de *o*-nitrobenzaldehídos o derivados fácilmente accesibles.²⁷¹ Sin embargo, el principal inconveniente que presentan la mayoría de ellas es el uso de grandes excesos (4–5 equiv) del agente reductor, como es el caso de los métodos que emplean $SnCl_2$,²⁷² o Fe ²⁷³ (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

Como se ha comentado anteriormente, otra modificación de la reacción de Friedländer implica el empleo de alcoholes α -2-aminobencílicos que, generalmente, evolucionan hasta las correspondientes quinolinas a través de *N*-heterociclaciones deshidrogenativas catalizadas por metales.^{270, 274} Una de estas modificaciones, descrita por Xiao y col., implica un proceso radicalario inicial para generar *in situ* 2-aminobenzaldehído por tratamiento de (2-nitrofenil)metanol con $KOt-Bu$ (Esquema 3.29).²⁷⁵ A continuación, la *o*-acilanilina así generada reacciona con cetonas presentes en el medio dando lugar a quinolinas a través de la reacción de Friedländer.



Esquema 3.29

²⁷¹(a) H. Eckert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 208. (b) N.-H. Li, D. J. Beard, H. Coate, A. Honda, M. Kadalbajoo, A. Kleinberg, R. Laufer, K. M. Mulvihill, A. Nigro, P. Rastogi, D. Sherman, K. W. Siu, A. G. Steinig, T. Wang, D. Werner, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, *Synthesis* **2010**, *10*, 1678. (c) N. Sudhapriya, A. Nandakumar, P. T. Perumal, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58476. Para otras síntesis recientes de quinolinas a partir de nitroarenos ver: (d) P. Kamath, R. C. Viner, S. C. Smith, M. Lal, *Synlett* **2017**, *28*, 1341. (e) V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, D. E. Korshin, G. Z. Khikmatova, E. V. Mironova, O. B. Bazanova, I. K. Rizvanov, S. K. Latypov, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5082.

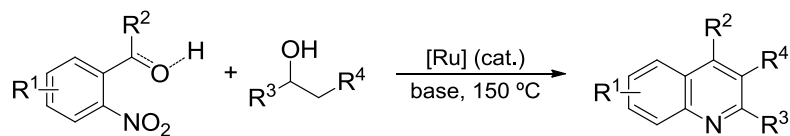
²⁷²(a) R. R. McNaughton, B. L. Miller, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4257. (b) M. K. Chaudhuri, S. Hussain, *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 199. (c) H. Venkatesan, F. M. Hocutt, T. K. Jones, M. H. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3488.

²⁷³A.-H. Li, E. Ahmed, X. Chen, M. Cox, A. P. Crew, H.-Q. Dong, M. Jin, L. Ma, B. Panicker, K. W. Siu, A. G. Steinig, K. M. Stolz, P. A. R. Tavares, B. Volk, Q. Weng, D. Werner, M. J. Mulvihill, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61.

²⁷⁴(a) C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Chem. Commun.* **2001**, 2576. Para ejemplos recientes ver: (b) S. Das, D. Maiti, S. D. Sarkar, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2309. (c) D.W. Tan, H.-X. Li, D.-L. Zhu, H.-Y. Li, D. J. Young, J.-L. Yao, J.-P. Lang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 608. (d) S. Parua, R. Sikari, S. Sinha, S. Das, G. Chakraborty, N. D. Paul, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 274. Para una revisión reciente, ver: (e) G. Chelucci, A. Porcheddu, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 200.

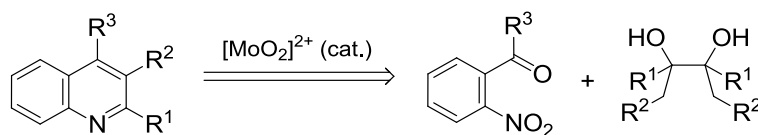
²⁷⁵M. Zhu, C. Wang, W. Tang, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6758.

Recientemente ha sido descrita una mejora significativa de estos procesos para la síntesis de quinolinas catalizada por rutenio empleando alcoholes alifáticos, como fuente de hidrógeno, y 2-nitrobenzaldeídos o alcoholes α -2-nitrobencílicos (Esquema 3.30).²⁷⁶



Esquema 3.30

Teniendo en consideración la elevada quimioselectividad que presenta la reducción de nitroarenos con glicoles descrita en el *Capítulo 1*, la cual tolera la presencia de grupos carbonilo, nos propusimos como objetivo intentar llevar a cabo la síntesis de quinolinas de Friedländer a partir de *o*-nitroarilcarbonilos y glicoles di-terciarios empleando nuestro sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /glicol (Esquema 3.31).



Esquema 3.31

3.2.A.2. Discusión de resultados

3.2.A.2.1. *Optimización del proceso*

Para determinar las condiciones de reacción óptimas que permitiesen llevar a cabo eficientemente la transformación propuesta, realizamos una serie de experimentos empleando como sustratos modelo el 5-cloro-2-nitrobenzaldeído (**39a**) y el 2,3-difenilbutano-2,3-diol (**2g**) (Tabla 3.6).

Se realizó un primer ensayo en el cual se trató el *o*-nitrobenzaldeído (**39a**) con el glicol **2g** (2,2 equiv), empleando como disolvente DMA (1 mL), y 5 mol% de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ como catalizador a 130 °C bajo irradiación con microondas durante 20 minutos (entrada 1). Bajo estas condiciones no se observó la reducción completa del sustrato modelo **39a**, pero sí que se detectó la formación de una pequeña cantidad de la 6-cloro-2-fenilquinolina (**40ag**) buscada junto con la anilina **41a**.

²⁷⁶(a) F. Xie, M. Zhang, M. Chen, W. Lv, H. Jiang, *ChemCatChem* **2015**, 7, 349. (b) H.-J. Li, C.-C. Wang, S. Zhu, C.-Y. Dai, Y.-C. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 583.

Tabla 3.6 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de la quinolina **40ag**

Clc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])C=O + PhC(O)(Ph)C(O)(Ph)Ph
 $\xrightarrow[\text{DMA, MW (T), t}]{[\text{MoO}_2]^{2+} \text{ (x mol\%)}}$
Clc1ccc2c(c1)nc(c2)Ph + Clc1ccc(cc1)N

39a **2g** (2,2 equiv) **40ag** **41a**

Entrada ^a	$[\text{MoO}_2]^{2+}$ (mol%)	T (°C)	t (min)	Conversión (%) ^b	Relación ^c 40ag/41a	Rto. (%) ^d
1	5	130	20	75	1/6	–
2	5	150	20	100	1/3	–
3	5	180	20	100	1/0	75
4	–	180	20	0	–	–
5 ^e	10	180	120	100	1/0	61

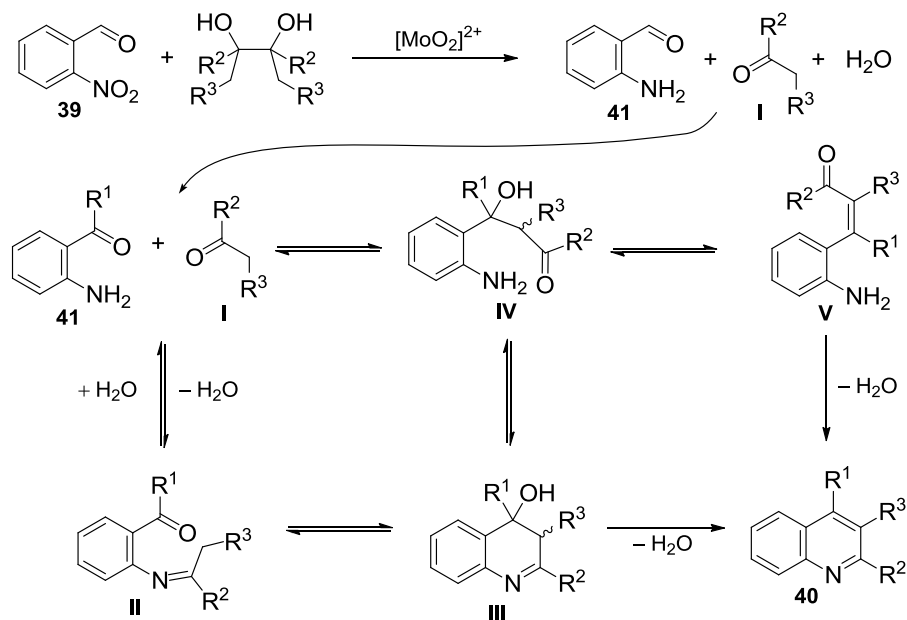
^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del nitroareno **39a**. ^bLa conversión se determinó por ¹H-RMN. ^cLa relación se determinó mediante ¹H-RMN del crudo de reacción empleando CH_2Br_2 como patrón interno. ^dLos rendimientos corresponden al producto aislado **40ag** referido al nitrocompuesto de partida **39a**. ^eReacción llevada a cabo con calentamiento convencional en tubo sellado.

A continuación, se decidió aumentar la temperatura con el fin de mejorar la conversión. Así, al llevar a cabo la reacción a 150 °C (entrada 2) se produjo la reducción completa de **39a**, observándose la formación de una mezcla 3/1 de la anilina **41a** y la quinolina **40ag**. Finalmente, cuando se aumentó la temperatura hasta 180 °C, la reacción condujo a la formación selectiva de la quinolina **40ag** deseada, pudiéndose aislar con un rendimiento del 75% (entrada 3). Como era de esperar la presencia del catalizador es necesaria para que se produzca la transformación, puesto que en su ausencia no tuvo lugar ninguna reacción (entrada 4).

Finalmente, se comprobó la viabilidad del proceso empleando calentamiento convencional en lugar de irradiación con microondas (entrada 5). En este caso fue necesario aumentar la carga de catalizador y el tiempo de reacción para obtener selectivamente la quinolina **40ag**, aislándose con un rendimiento ligeramente inferior en comparación al obtenido empleando calentamiento con microondas.

Cabe destacar el doble papel que desempeña el catalizador en esta transformación secuencial actuando, en la primera etapa del proceso, como catalizador de transferencia de oxígeno en la reducción del compuesto nitroaromático y, posteriormente, como ácido de Lewis en la formación del anillo de quinolina en la reacción de Friedländer. Para esta segunda etapa del proceso se han propuesto dos mecanismos posibles, que se encuentran

igualmente avalados por diferentes estudios (Esquema 3.32).²⁷⁷ El mecanismo más ampliamente aceptado implica la formación inicial de la imina **II** por condensación de la anilina **41** con el compuesto carbonílico **I**, seguida de una reacción de condensación aldólica intramolecular que genera la hidroxiimina intermedia **III**, la cual da lugar a la quinolina **40** por pérdida de agua. Según el mecanismo alternativo la secuencia de reacciones tiene lugar en orden inverso, la reacción aldólica se produciría en primer lugar generando el intermedio **IV** que evoluciona para generar la quinolina **40** a través del mismo intermedio hidroxiimina **III** o de la correspondiente enona **V**.



Esquema 3.32

3.2.A.2.2. Síntesis de los sustratos de partida

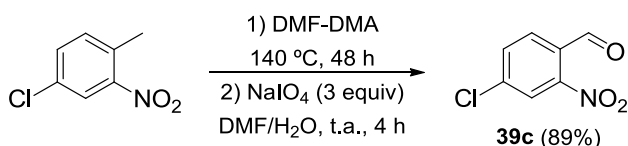
Una vez encontradas las condiciones ideales para llevar a cabo la síntesis de la quinolina **40ag**, decidimos estudiar el alcance de la reacción empleando diferentes *o*-nitrobenzaldehídos comerciales **39a-b** y **39e-l** y, de manera complementaria, se procedió a la síntesis de otros *o*-nitrobenzaldehídos funcionalizados **39c,d**. Asimismo, con el objetivo de testar una amplia variedad de compuestos carbonílicos que pudieran incluirse en el esqueleto de la

²⁷⁷(a) J. J. Li, *Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2006**, pág. 243. (b) C.-C. Cheng; S.-J. Yan, *Org. React.* **1982**, 28, 37. (c) S. A. Abdel-Mohsen, A. J. Geis, *Chem. Res. (S)* **2007**, 689. (d) Y. Tamura, T. Tsugoshi, S.-I. Mohri, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1985** 50, 1542. (e) J. M. Muchowski, M. L. Maddox, *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 461.

quinolina final, y aumentar así la diversidad de sustituyentes presentes en su estructura, empleamos diferentes glicoles como agentes reductores. Para ello se utilizaron dos dioles accesibles comercialmente **2f,i** y, adicionalmente, se prepararon otros glicoles di-terciarios funcionalizados tales como **2g,h** y **2j-l**.

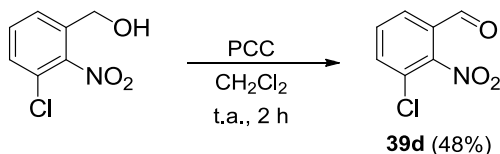
A. Preparación de los 2-nitrobenzaldeídos **39c,d**

El tratamiento a reflujo del 4-cloro-2-nitrotolueno con el dimetilacetal de la *N,N*-dimetilformamida (DMF-DMA) y posterior oxidación con $NaIO_4$ permitió obtener el 4-cloro-2-nitrobenzaldeído **39c** con elevado rendimiento. (Esquema 3.34).²⁷⁸



Esquema 3.34

Por otra parte, el 4-cloro-2-nitrobenzaldeído **39d** se preparó con rendimiento moderado por oxidación del (3-cloro-2-nitrofenil)metanol con PCC a temperatura ambiente (Esquema 3.35).²⁷⁹



Esquema 3.35

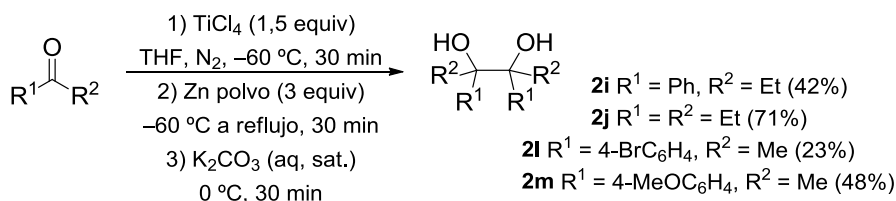
B. Preparación de los glicoles di-terciarios **2i,j,l-n**

Los glicoles **2i,j,l,m** se obtuvieron mediante la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 3.36. En primer lugar, se trataron las correspondientes cetonas con $TiCl_4$ a $-60\ ^\circ C$ bajo atmosfera inerte. A continuación, las mezclas de reacción fueron tratadas con Zn en polvo y, tras neutralización con K_2CO_3 , se

²⁷⁸G. G. Rajeshwaran, A. K. Mohanakrishnan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1418.

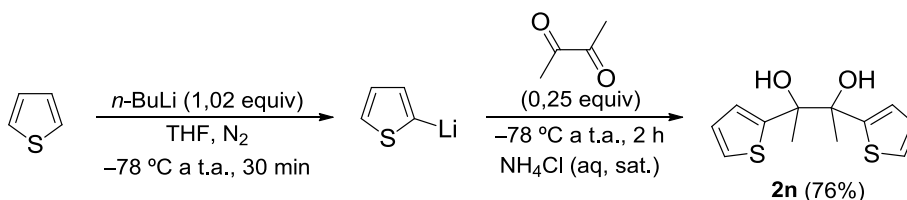
²⁷⁹F. Bischoff, D. Berthelot, M. De Cleyn, G. Macdonald, G. Minne, D. Oehlich, S. Pieters, M. Surkyn, A. A. Trabanco, G. Tresadern, S. Van Brandt, I. Velter, M. Zaja, H. Borghys, C. Masungi, M. Mercken, H. J. M. Gijzen, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9089.

obtuvieron los glicoles deseados **2i,j,l,m** con rendimientos globales de moderados a buenos.²⁸⁰ Para los dioles **2j,l,m** se obtuvo el diastereoisómero *dl*.



Esquema 3.36

Por último, el glicol **2n** se preparó por adición del 2-tienillitio, generado por tratamiento de tiofeno con *n*-BuLi, a la 2,3-butanodiona. La posterior hidrólisis condujo a la formación del glicol deseado **2n** con un rendimiento del 76%, aislándose como una mezcla 5/1 de diastereoisómeros *dl/meso* (Esquema 3.37).



Esquema 3.37

C. Ruptura oxidante de los glicoles di-terciarios **2i,j,n** con $\text{DMSO-}d_6$

Antes de llevar a cabo las reacciones de síntesis de las quinolinas **40** empleando los nuevos dioles **2i,j,n**, decidimos comprobar que estos glicoles pueden sufrir un proceso de ruptura oxidante con DMSO en presencia de complejos de dioxomolibdeno(VI), puesto que su oxidación no había sido estudiada con anterioridad por nuestro grupo de investigación (Tabla 3.7). Para ello, se trató el correspondiente glicol **2i,j,n** con $\text{DMSO-}d_6$ en presencia un 2 mol% de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ bajo las condiciones anteriormente expuestas en los *Antecedentes Generales* y mostradas en la Tabla 3.7.⁶¹

Satisfactoriamente, los dioles **2i,j,n** experimentaron la ruptura oxidante, generando exclusivamente los correspondientes compuestos carbonílicos, quedando así demostrada su potencial capacidad para actuar como agentes reductores en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI).

²⁸⁰Y. Hu, N. Li, G. Li, A. Wang, Y. Cong, X. Wang, T. Zhang, *ACS Catal.* **2017**, 7, 2576.

Tabla 3.7 Ruptura oxidante de los glicoles **2i,j,n** con DMSO- d_6 catalizada por $MoO_2Cl_2(dmsO)_2$ y formación de las correspondientes cetonas

Entrada	2	R ¹	R ²	Producto	Rto. (%) ^a
1	2i	Ph	Et		91
2	2j	Et	Et		93
3	2n	2-Th ^b	Me		89

^aRendimiento referido a 0,5 mmol de los dioles **2** de partida empleando CH_2Br_2 como patrón interno. ^b2-Th = 2-tienilo.

3.2.A.2.3. Alcance de la reacción

A. Síntesis de quinolinas a partir de los *o*-nitrobenzaldehídos **39**

En primer lugar empleamos *o*-nitrobenzaldehídos **39** que presentan distintos grupos funcionales y diferentes modelos de sustitución, los cuales fueron reducidos con el glicol modelo **2g** bajo las condiciones ideales encontradas para llevar a cabo la síntesis de la quinolina **40ag** (Tabla 3.8).

Los diferentes sustratos **39** se hicieron reaccionar con 2,2 equivalentes del glicol **2g** y un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$, en DMA a 180 °C bajo irradiación con microondas. Empleando estas condiciones fue posible sintetizar una variedad de 2-fenilquinolinas funcionalizadas **40**, las cuales fueron obtenidas con buenos rendimientos.

Es importante destacar que con esta reacción es posible acceder a 2-fenilquinolinas funcionalizadas con sustituyentes halógeno (Cl, Br) en cualquiera de las posiciones del anillo bencénico, como demuestra la preparación de las quinolinas **40bg-eg** (entradas 1-4), junto con la quinolina **40ag**, las cuales son sustratos de partida muy convenientes para derivatizaciones posteriores.

Tabla 3.8 Síntesis de las 2-fenilquinolinas **40** a partir de los *o*-nitrobenzaldehídos **39**

Entrada ^a	Substrato	39	t (min)	Producto	40	Rto. (%) ^b
1		39b	60		40bg	73
2		39c	30		40cg	80
3		39d	60		40dg	72
4		39e	30		40eg	76
5		39f	60		40fg	74
6		39g	60		40gg	85 ^c
7		39h	40		40hg	81
8		39i	60		40ig	71
9		39j	60		40jg	81
10		39k	60		40kg	72
11		39l	60		40lg	76, 57 ^d

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del *o*-nitrobenzaldehído **39**. ^bRendimiento del producto aislado **40** referido al *o*-nitrobenzaldehído **39** de partida. ^cReacción llevada a cabo añadiendo un equivalente de PTSA. ^dReacción llevada a cabo bajo calentamiento convencional

Además, la reacción también tolera la presencia de otros grupos electrón atractores en el compuesto nitroaromático de partida **39** tales como trifluorometilo (entrada 5) y metoxicarbonilo (entrada 6), obteniéndose las correspondientes quinolinas **40fg** y **40gg** con altos rendimientos. Para la obtención de la quinolina **40gg**, que presenta un grupo éster (entrada 6), a partir del 3-formil-4-nitrobenzoato de metilo (**39g**) fue necesaria la adición de un equivalente de PTSA junto con el catalizador de molibdeno con el propósito de promover la ciclación. Cuando se llevó a cabo la reacción en ausencia de PTSA se obtuvo como producto mayoritario la correspondiente anilina **41g**, junto con una pequeña cantidad de la quinolina **40gg** deseada.

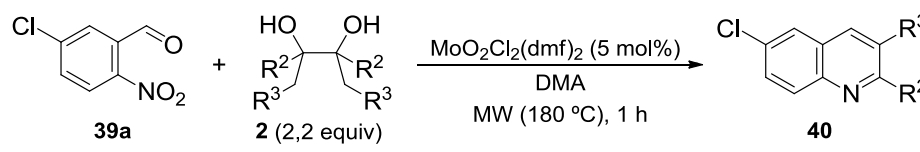
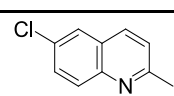
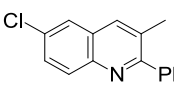
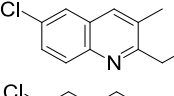
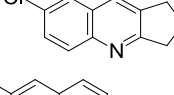
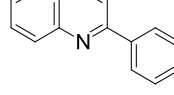
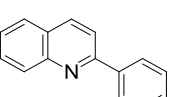
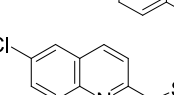
Del mismo modo, fue posible sintetizar la 2-fenilquinolina simple **40hg** (entrada 7) y quinolinas que presentan grupos electrón dadores en diferentes posiciones del anillo bencénico tales como dimetilamino (entrada 8), metoxilo (entradas 9 y 10) y metilendioxilo (entrada 11).

A continuación, decidimos estudiar el alcance del proceso atendiendo a la naturaleza del agente reductor para poder establecer el tipo de sustituyentes que pueden disponerse en las posiciones C2 y C3 del esqueleto de quinolina. Para ello, se trató el *o*-nitrobenzaldehído modelo **39a** con diferentes glicoles terciarios **2** bajo las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas (Tabla 3.9).

Así, empleando los glicoles **2a,l-n** que presentan grupos metilo ($R^3 = H$) es posible acceder a las correspondientes 5-cloroquinolinas **40** sustituidas en la posición C2 con grupos alquilo (**40aa**, $R^2 = Me$, entrada 1), arilo funcionalizado tanto con un grupo electrón atractor (**40al**, $R^2 = 4-BrC_6H_4$, entrada 5) como uno electrón dador (**40am**, $R^2 = 4-MeOC_6H_4$, entrada 6) e, incluso, heteroaromático (**40an**, $R^2 = 2$ -tienilo, entrada 7) con rendimientos de moderados a altos.

Del mismo modo, es posible acceder a quinolinas disustituidas empleando los glicoles **2i-k** que presentan un grupo R^3 alquílico ($R^3 \neq H$). Nuevamente, se obtuvieron con buenos rendimientos las correspondientes quinolinas **40ai**, **40aj** y **40ak** sustituidas tanto en la posición C2 como en la C3 del anillo (entradas 2-4).

Tabla 3.9 Síntesis de las quinolinas **40** a partir del 5-cloro-2-nitrobenzaldehído **39a** y diferentes glicoles di-terciarios **2**

						
Ent. ^a	2	R ²	R ³	Producto	40	Rto. (%) ^b
1	2a	Me	H		40aa	85 ^c
2	2i	Ph	Me		40ai	68
3	2j	Et	Me		40aj	72
4	2k	-(CH ₂) ₃ -			40ak	74
5	2l	4-BrC ₆ H ₄	H		40al	57
6	2m	4-MeOC ₆ H ₄	H		40am	53
7	2n	2-Th	H		40an	50

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del *o*-nitrobenzaldehído **39a**. ^bRendimiento de producto aislado **40** referido al *o*-nitrobenzaldehído **39a** de partida. ^cRendimiento del producto **40** en el crudo de reacción.

Finalmente, para ampliar el alcance de esta nueva metodología, se hizo reaccionar una selección de *o*-nitrobenzaldehídos funcionalizados **39** con diferentes glicoles di-terciarios **2**, obteniéndose en todos los casos las correspondientes quinolinas **40** con rendimientos de buenos a excelentes (Tabla 3.10).

Tabla 3.10 Síntesis de las quinolinas **40** a partir de los *o*-nitrobenzaldehídos **39** y diferentes glicoles di-terciarios **2**

Entrada ^a	39	2 (2,2 equiv)	Producto	40	Rto. (%) ^b
1	39b	2a		40ba	79 ^c
2	39f	2i		40fi	69
3	39f	2j		40fj	61
4	39g	2l		40gl	89 ^d
5	39h	2a		40ha	83 ^c
6	39i	2k		40ik	69

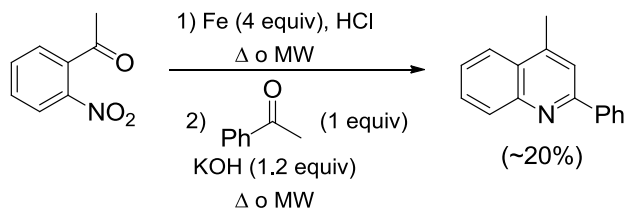
^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de *o*-nitrobenzaldehído **39**. ^bRendimiento de producto aislado **40** referido al *o*-nitrobenzaldehído **39** de partida. ^cRendimiento del producto en el crudo de reacción. ^dReacción llevada a cabo añadiendo un equivalente de PTSA.

Nuevamente, cuando se empleó como material de partida el metil 3-formil-4-nitrobenzoato **39g** fue necesaria la adición de una cantidad estequiométrica de PTSA para obtener la correspondiente quinolina **40gl**.

Por último, cabe destacar que cuando se empleó pinacol (**2a**) como agente reductor (Tabla 3.9, entrada 1 y Tabla 3.10, entradas 1 y 5), se obtuvieron las correspondientes 2-metilquinolinas **40** prácticamente puras con elevados rendimientos en el crudo de reacción tras una simple extracción con éter. Sin embargo, al purificar estos productos mediante cromatografía en columna se aislaron con rendimientos moderados (~40%), debido probablemente a que estas quinolinas sufren descomposición en el proceso de purificación cromatográfica.

B. Síntesis de quinolinas a partir de *o*-nitroarilcetonas **42**

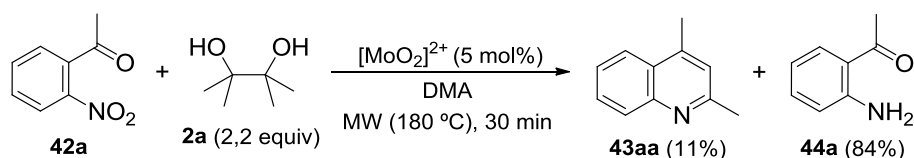
Muchos de los procesos que emplean la estrategia sintética de Friedländer para acceder a quinolinas se encuentran limitados al empleo como material de partida de *o*-aminobenzaldehídos u *o*-nitrobenzaldehídos, no pudiendo ser aplicados a *o*-aminoarilcetonas²⁷² u *o*-nitroarilcetonas.^{271b} Aunque existen ejemplos de reacciones que permiten acceder a quinolinas C4-sustituidas a partir de *o*-aminoarilcetonas²⁷⁰ u *o*-nitroarilcetonas, éstos presentan bajos rendimientos y el alcance de las reacciones no se encuentra ampliamente establecido, limitándose a casos concretos, como por ejemplo, la reacción descrita por Mulvihill y col. que, además, requiere el empleo de grandes cantidades de agente reductor (Esquema 3.38).^{271b} Por todo ello, el desarrollo de estrategias sintéticas que permitan acceder a quinolinas a partir de *o*-nitroarilcetonas continúa siendo de interés.



Esquema 3.38

Una vez demostrada la eficacia de nuestro método para la síntesis de quinolinas **40** a partir de los *o*-nitrobenzaldehídos **39**, decidimos ampliar la aplicabilidad sintética de la reacción empleando sustratos menos reactivos como las *o*-nitroarilcetonas **42**, lo que permitiría acceder a las quinolinas **43**, sustituidas en la posición C4.

Se realizó un ensayo preliminar empleando condiciones de reacción análogas a las descritas en el apartado anterior. Así, se trató la 2'-nitroacetofenona (**42a**), accesible comercialmente, con 2,2 equivalentes de pinacol (**2a**), en presencia de un 5 mol% de MoO₂Cl₂(dmf)₂, a 180 °C bajo irradiación con microondas durante 30 minutos. Bajo estas condiciones se obtuvo la 2'-aminoacetofenona (**44a**) como producto mayoritario junto con una pequeña cantidad de la 2,4-dimetilquinolina (**43aa**) deseada, debido probablemente a que la ciclación se encuentra menos favorecida en este caso en comparación con los sustratos **39** que presentan un aldehído en lugar de una cetona (Esquema 3.39).



En vista de este resultado, y considerando que la reducción de nitroarenos con glicoles catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) ha demostrado ser compatible con una amplia variedad de grupos funcionales y con la presencia de un co-catalizador como el PTSA, pensamos que esta reacción también podría tolerar la presencia de un co-catalizador capaz de favorecer la formación de la quinolina **43** deseada. Con el objetivo de comprobar esta hipótesis se llevaron a cabo una serie de ensayos con diferentes co-catalizadores ácidos (Tabla 3.11).

Tabla 3.11 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de la quinolina **43aa**

Ent. ^a	Co-catalizador (5 mol%)	t (min)	43aa (%) ^b	44a (%) ^b	42a (%) ^b
1	–	30	11	84	–
2	TfOH (50 mol%)	30	25	58	5
3	TfOH (50 mol%)	60	35	38	5
4	PTSA (50 mol%)	60	26	32	5
5	Sc(OTf) ₃	30	49	42	5
6	Sc(OTf) ₃	45	55	37	–
7	Sc(OTf) ₃	60	62	32	–
8	Sc(OTf) ₃	90	63	22	–
9	Zn(OTf) ₂	60	40	40	8
10	Yb(OTf) ₃	60	5	52	15
11	Al(OTf) ₃	60	14	54	27
12	Cu(OTf) ₂	60	23	30	40
13	MgSO ₄	60	34	42	–

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de 2-nitroacetofenona **42a**. ^bLos rendimientos se determinaron mediante ¹H-RMN del crudo de reacción empleando CH₂Br₂ como patrón interno.

Así, se realizaron pruebas con los ácidos de Brønsted TfOH (entradas 2 y 3) y PTSA (entrada 4), y los ácidos de Lewis Sc(OTf)₃ (entradas 5-8), Zn(OTf)₂ (entrada 9), Yb(OTf)₃ (entrada 10), Al(OTf)₃ (entrada 11), MgSO₄ (entrada 12) y Cu(OTf)₂ (entrada 13).

La adición de un 50 mol% de los ácidos de Brønsted produjo un ligero aumento de la cantidad de quinolina formada (entradas 2-4), mientras que, el aumento del tiempo de reacción solamente condujo a la formación de la quinolina **43aa** con un rendimiento del 35% (entrada 3).

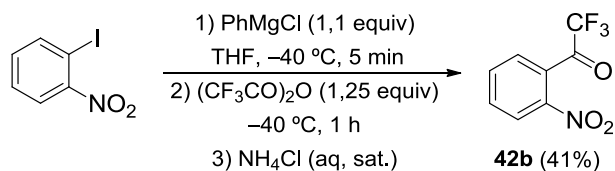
Por su parte, la utilización de un 5 mol% de Sc(OTf)₃ incrementó notablemente la formación del producto deseado **43aa** (entradas 5-8), obteniéndose con un rendimiento del 62% tras aumentar el tiempo de reacción a una hora (entrada 7).

Sin embargo, la adición de otros ácidos de Lewis tales como Zn(OTf)₂ (entrada 9), Yb(OTf)₃ (entrada 10), Al(OTf)₃ (entrada 11) y Cu(OTf)₂ (entrada 12) interfería negativamente en el proceso de reducción del compuesto nitroaromático **42a**, reduciendo incluso la conversión de la reacción. Finalmente, la utilización de MgSO₄ como co-catalizador (entrada 12) tampoco supuso una mejora en el rendimiento obtenido para la quinolina **43aa** en comparación con los resultados observados empleando Sc(OTf)₃ (entradas 5-8)

En vista de los resultados obtenidos decidimos continuar el estudio del alcance de la reacción empleando como co-catalizador un 5 mol% de Sc(OTf)₃. Para ello, se utilizó la *o*-nitroarilcetona comercial **42a**, y de manera complementaria se preparó la 2'-nitro-trifluoroacetofenona **42b**, teniendo en cuenta que la introducción del grupo trifluorometilo en compuestos heteroaromáticos es de gran interés en diversos campos de la Química debido a que la presencia de átomos de flúor modifica drásticamente sus propiedades.²⁸¹ Este sustrato es fácilmente accesible por tratamiento del yoduro de 2-nitrofenilmagnesio con anhídrido trifluoroacético a baja temperatura (Esquema 3.40).²⁸²

²⁸¹Algunos ejemplos: (a) B. Jiang, Y.-G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9449. (b) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 14411. (c) J.-J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.-J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436.

²⁸²D. K. O'Dell, K. M. Nicholas, *Heterocycles* **2004**, *63*, 373.


Esquema 3.40

En la Tabla 3.12 se muestran los resultados obtenidos al tratar las *o*-nitroarilcetonas **42** con varios dioles di-terciarios **2** en presencia de un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ y un 5 mol% de $Sc(OTf)_3$, a 180 °C bajo irradiación con microondas en DMA durante 60 minutos. De esta manera se obtuvieron las quinolinas **43** 2,4-disustituidas y 2,3,4-trisustituidas con rendimientos de moderados a buenos.

Tabla 3.12 Síntesis de las quinolinas **43** a partir de las *o*-nitrofenil cetonas **42**

Entrada ^a	42	2	Producto	43	Rto. (%) ^b
1				43aa	59
2				43ag	57
3				43ak	52
4				43ba	70
5				43bg	62
6				43bk	44

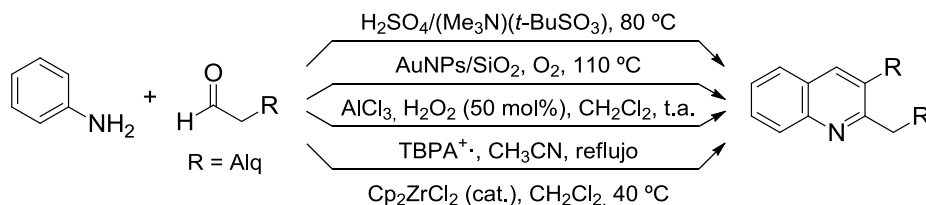
^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de la *o*-nitrofenil cetona **42**. ^bRendimiento del producto aislado **43** referido a la *o*-nitrofenil cetona **42** de partida.

Como resumen de este apartado podemos concluir que hemos desarrollado una nueva variante de la reacción de Friedländer para la obtención de las quinolinas **40** y **43** a partir de *o*-nitroarilcarbonilos (**39** y **42**) y glicoles di-terciarios (**2**) empleando $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ como catalizador y, cuando se parte de las *o*-nitroarilcetonas **43**, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como co-catalizador. El proceso transcurre mediante una secuencia tándem que implica la reducción del nitrocompuesto (**39** o **42**) a la correspondiente anilina (**41** o **44**), la cual condensa con el subproducto carbonílico de la reducción generando una imina intermedia que, tras sufrir una ciclodeshidratación, conduce a la formación de la quinolina deseada (**40** o **43**).

3.2.B. SÍNTESIS DE QUINOLINAS A PARTIR DE NITROARENOS

3.2.B.1. Introducción

Además de los métodos citados en el apartado anterior para la síntesis de quinolinas existen múltiples alternativas desarrolladas en las últimas décadas, entre las que se encuentra una interesante estrategia ampliamente estudiada en la bibliografía y que consiste en la condensación de anilinas con compuestos carbonílicos alquílicos²⁸³ empleando catalizadores ácidos tan diversos como los que se muestran en el Esquema 3.41.



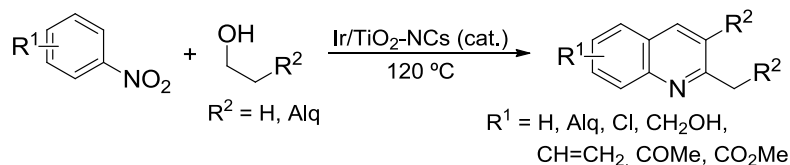
Esquema 3.41

Sin embargo, las reacciones que emplean esta estrategia partiendo de compuestos nitroaromáticos no son tan numerosas, teniendo además un alcance limitado a un tipo de quinolinas concreto.²⁸⁴ Un ejemplo destacable es el desarrollado por Fan y col., mostrado en el Esquema 3.42, para la obtención de quinolinas sustituidas en las posiciones C2 y C3 a través de una secuencia de reducción-condensación-deshidrogenación, empleando alcoholes primarios como agentes reductores del nitroareno y precursores del aldehído involucrado en la condensación, usando un catalizador heterogéneo de nanoclústers de iridio soportados sobre TiO_2 .²⁸⁵

²⁸³Para una selección de ejemplos recientes, ver: (a) M. Zhang, B. Xiong, T. Wang, Y.-Q. Ding, L. Wang, *Heterocycles* **2011**, 83, 2289. (b) M.-H. So, Y. Liu, C.-M. Ho, K.-Y. Lam, C.-M. Che, *ChemCatChem* **2011**, 3, 386. (c) Q. Guo, W. Wang, W. Teng, L. Chen, Y. Wang, B. Shen, *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2574. (d) X. Jia, F. Peng, C. Qing, C. Huo, Y. Wang, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4950. (e) Q. Guo, L. Liao, W. Teng, S. Ren, X. Wang, Y. Lin, F. Meng, *Catalysis Today* **2016**, 263, 117.

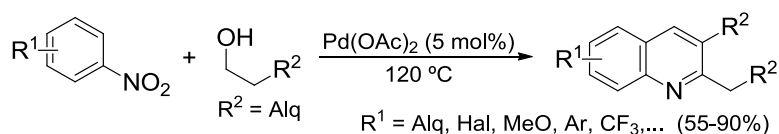
²⁸⁴Por ejemplo, ver: (a) C. S. Cho, T. G. Kim, N. S. Yoon, *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, 24, 291 (b) K. Selvam, M. Swaminathan, *RSC Adv.* **2012**, 2, 2848. (c) G. Huizi, X. Xiangsheng, C. Ao'ang, Y. Xinhuan, *Chin. J. Catal.* **2012**, 33, 1423. (d) H. Saggadi, D. Luart, N. Thiebault, I. Polaert, L. Estel, C. Len, *Catal. Commun.* **2014**, 44, 15. (e) H. Saggadi, D. Luart, N. Thiebault, I. Polaert, L. Estel, C. Len, *RSC Adv.* **2014**, 4, 21456.

²⁸⁵L. He, J.-Q. Wang, Y. Gong, Y.-M. Liu, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10216.



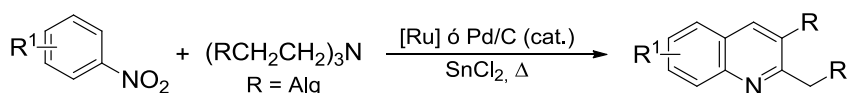
Esquema 3.42

Recientemente, Jiang y col. han desarrollado el sistema catalítico Pd(OAc)₂/2,4,6-colidina/CF₃CO₂H que permite emplear alcoholes alifáticos como precursor del compuesto carbonílico para obtener quinolinas con este mismo modelo de sustitución (Esquema 3.43).²⁸⁶



Esquema 3.43

Alternativamente se han desarrollado métodos para la síntesis de este tipo de quinolinas a partir de nitroarenos empleando trialquilaminas como reactivos de transferencia de grupos alquílicos, en lugar de compuestos carbonílicos, en presencia de SnCl₂ con catalizadores de rutenio(II y III)²⁸⁷ o Pd/C²⁸⁸ (Esquema 3.44). Sin embargo, estos métodos presentan alcances limitados y rendimientos muy moderados.



Esquema 3.44

Los compuestos de molibdeno también pueden comportarse como catalizadores en este tipo de reacciones. Así, Bamoharram y col. han descrito la síntesis de quinolinas a partir de nitroarenos y aldehídos empleando hidracina como agente reductor y ácido 12-molibdofosfórico como catalizador en condiciones suaves (Esquema 3.45).²⁸⁹ Sin embargo, el alcance de la reacción

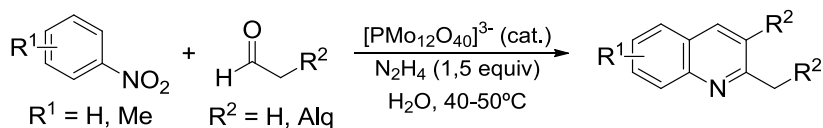
²⁸⁶J. Li, J. Zhang, H. Yang, G. Jiang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3284.

²⁸⁷(a) C. S. Cho, B. H. Oh, J. S. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *Chem. Commun.* **2000**, 1885. (b) C. S. Cho, T. K. Kim, B. T. Kim, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 65. (c) N. Y. Lee, T.-J. Kim, S. C. Shim, *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *41*, 423.

²⁸⁸C. S. Cho, T. G. Kim, H. W. Kim, *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1482.

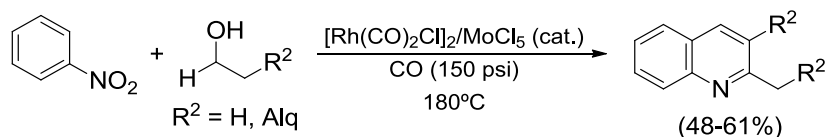
²⁸⁹R. Hekmatshoar, S. Sajadi, S. Sajadi, M. M. Heravi, Y. S. Beheshtiha, F. F. Bamoharram, *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 267.

no se encuentra ampliamente estudiado y se limita a la presencia de sustituyentes alquilo.



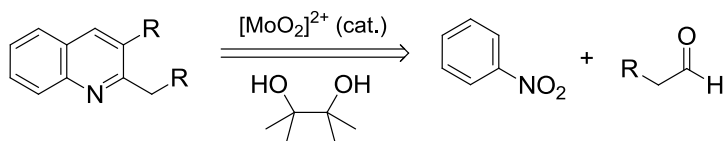
Esquema 3.45

Con anterioridad, Mares y Boyle habían descrito el sistema $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2/\text{MoCl}_5$ como catalizador para la síntesis de 2-metil y 2,3-dialquilquinolinas mediante la reducción de nitrobenzeno con CO en presencia de alcoholes alifáticos (Esquema 3.46).²⁹⁰



Esquema 3.46

Teniendo en cuenta estos antecedentes bibliográficos, así como los buenos resultados obtenidos en la preparación de quinolinas mediante la síntesis de Friedländer descritos en el apartado anterior, nos propusimos como siguiente objetivo comprobar si era posible emplear el sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /pinacol para sintetizar quinolinas a partir de los nitroarenos **1** y diferentes aldehídos, permitiéndonos así acceder a una variedad de quinolinas (Esquema 3.47).

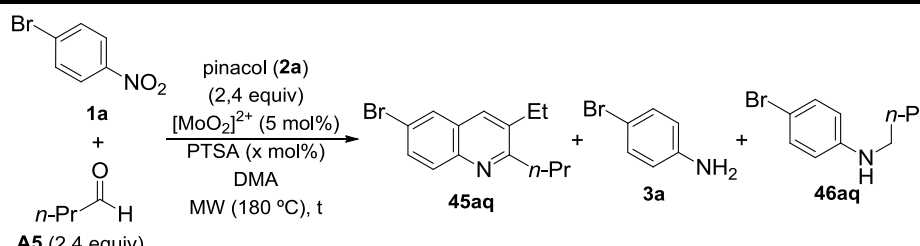


Esquema 3.47

²⁹⁰W. J. Boyle, F. Mares, *Organometallics* **1982**, *1*, 1003.

3.2.B.2. Discusión de resultados3.2.B.2.1. *Optimización del proceso*

Con este nuevo objetivo en mente realizamos una serie de experimentos eligiendo como sustratos modelo el 4-bromo-nitrobenceno (**1a**) y el butanal (**A5**) (Tabla 3.13). Se realizó un primer ensayo utilizando unas condiciones de reacción similares a las empleadas para la síntesis de las quinolinas **40** en el subapartado anterior.

Tabla 3.13 Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis de la quinolina **45aq**


Entrada ^a	PTSA (mol%)	t (min)	45aq (%) ^b	3a (%) ^b	46aq (%) ^b
1	–	60	71	16	11
2	10	60	77	8	13
3	25	60	79	7	11
4	50	60	93	3	3
5	100	60	92	2	3
6	50	30	94 (72) ^c	1	2
7 ^d	–	60	92	3	3
8 ^e	100	120	89 (66) ^c	2	3

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del nitroareno **1a**. ^bEl rendimiento se determinó por ¹H-RMN empleando CH₂Br₂ como patrón interno. ^cRendimiento del producto aislado **45aq** referido al nitroareno de partida **1a**. ^dReacción llevada a cabo con 20 mol% de MoO₂Cl₂(dmf)₂. ^eReacción llevada a cabo bajo calentamiento convencional en tubo sellado.

Así, se trató el nitroareno **1a**, en presencia de 2,4 equivalentes de butanal (**A5**), con 2,4 equivalentes de pinacol (**2a**) y 5 mol% de MoO₂Cl₂(dmf)₂ en DMA a 180 °C bajo irradiación con microondas durante 60 minutos (entrada 1). Empleando estas condiciones, aunque se produjo la conversión completa del sustrato de partida **1a**, se observó la formación de una mezcla de tres productos derivados del compuesto nitroaromático, la quinolina esperada **45aq**, la cual presenta un grupo propilo en la posición C2 y un grupo etilo en la posición C3,

como producto mayoritario, junto con pequeñas cantidades de la anilina **3a** y la amina secundaria **46aq**.

A continuación, con la intención de favorecer la formación selectiva de la quinolina **45aq**, nos planteamos de nuevo la posibilidad de añadir al medio de reacción un ácido de Brønsted tal como PTSA (entradas 2-6), con objeto de promover la ciclodeshidratación. El empleo de 10 y 25 mol% de PTSA incrementó levemente la selectividad hacia la quinolina **45aq** (entradas 2 y 3). Satisfactoriamente, el empleo de un 50 mol% de PTSA condujo a la formación prácticamente selectiva de **45aq**, detectándose únicamente trazas de las aminas **3a** y **46aq** (entrada 4). Además empleando estas condiciones, el tiempo de reacción pudo disminuirse hasta 30 minutos, obteniéndose la quinolina **45aq** deseada con un rendimiento del 72% (entrada 6). Por su parte, el empleo de un equivalente de este ácido no mejoró el resultado anterior (entrada 5). Además, es posible evitar el uso de PTSA aumentando la carga de MoO₂Cl₂(dmf)₂ a un 20 mol%, aunque en este caso es necesario llevar a cabo la reacción durante 60 minutos para obtener selectivamente la quinolina **45aq** (entrada 7 vs. 6).

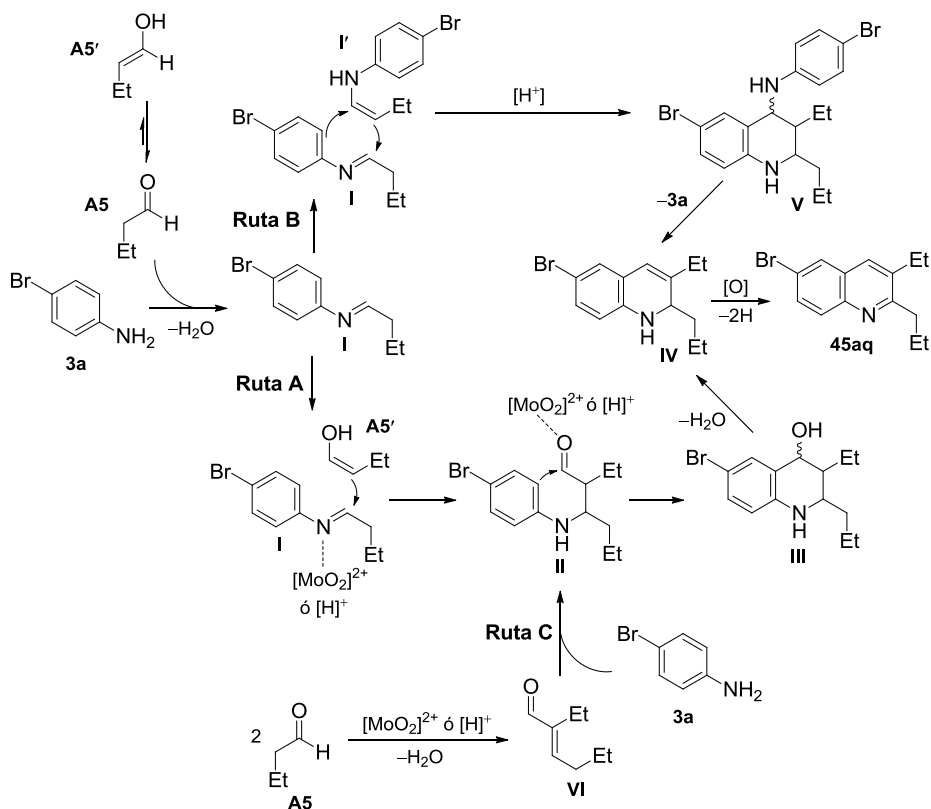
Por último, se comprobó la viabilidad del proceso empleando calentamiento convencional (entrada 8). En este caso, fue necesario aumentar la carga de catalizador y el tiempo de reacción para obtener selectivamente la quinolina **45aq**, la cual fue aislada con un rendimiento ligeramente inferior en comparación al obtenido empleando calentamiento por microondas.

En la bibliografía podemos encontrar tres posibles mecanismos, en función del tipo de catalizador y las condiciones de reacción empleadas, que permiten explicar la síntesis de quinolinas a partir de anilinas y aldehídos, avalados por diferentes estudios.^{283a,291}

Partiendo desde la anilina **3a** y considerando que el proceso de reducción del nitroareno a la anilina transcurre en una etapa inicial completamente independiente, en el Esquema 3.48 se muestra la propuesta mecanística más probable (Ruta A), la cual se encuentra ampliamente aceptada en la bibliografía.²⁹² Además, se muestran dos rutas alternativas (B y C). También se debe tener en cuenta, que en el medio de reacción se encuentra presente tanto un ácido de Lewis, [MoO₂]²⁺, como un ácido de Brønsted, PTSA, por lo que no es descartable la posibilidad de que la reacción transcurra por más de uno de los diferentes caminos posibles.

²⁹¹R. G. Bulgakov, S. P. Kuleshov, A. R. Makhmutov, U. M. Dzhemilev, *Kinet. Catal.* **2009**, *51*, 534.

²⁹²(a) S.-y. Tanaka, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 800. (b) T. Igarashi, T. Inada, T. Sekioka, T. Nakajima, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 106.



Esquema 3.48

De acuerdo con la Ruta A, el primer paso sería la formación de la imina **I** por condensación de la anilina **3a** con el aldehído **A5**. A continuación, tendría lugar una reacción de Mannich (tipo Povarov) entre la imina **I** y el enol **A5'**, que se encuentra en equilibrio con el aldehído **A5**, generándose el β-aminoaldehído **II**, cuya ciclación formaría el intermedio **III** que, tras sufrir una pérdida de agua, daría lugar a la 1,2-dihidroquinolina **IV**. Finalmente, su oxidación produciría la quinolina **45aq**. La formación de la *N*-alquilanilina **46aq** observada, (Ver Tabla 3.13), apoyaría este mecanismo debido a que su presencia confirma la formación de la imina intermedia **I**. Este producto **46aq** probablemente se formaría en la etapa de oxidación final de **IV** en el cual la imina **I** actuaría como agente oxidante.

Alternativamente, en la Ruta B se propone que la autocondensación de la imina **I** con su tautómero enamina **I'** daría lugar a la tetrahydroquinolina **V** que, tras sufrir la pérdida de la anilina **3a**, generaría el producto **45aq** a través del mismo intermedio dihydroquinolina **IV** anterior.

Por otra parte, según la Ruta C el β -aminoaldehído **II** se formaría por un proceso de adición de Michael de la anilina **3a** con el compuesto carbonílico α,β -insaturado **VI**, derivado de una condensación aldólica entre dos moléculas de aldehído **A5**. Sin embargo esta última ruta no podría ser la única que tendría lugar puesto que la formación de la imina **I** se encuentra avalada por la obtención de la amina **46aq**.

3.2.B.2.2. Alcance de la reacción

A continuación decidimos estudiar el alcance de la reacción aplicando las condiciones óptimas encontradas para la síntesis de la quinolina **45aq** a diferentes compuestos nitroaromáticos comerciales **1** en presencia de una variedad de aldehídos **A**.

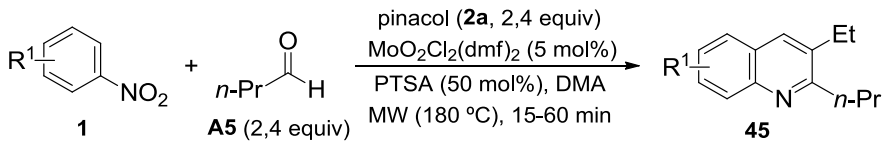
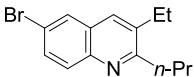
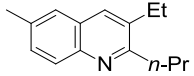
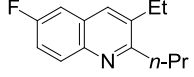
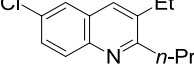
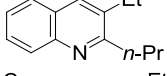
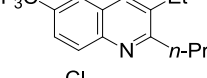
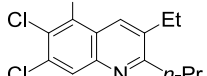
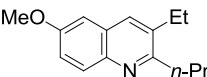
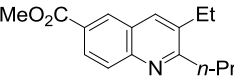
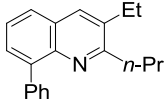
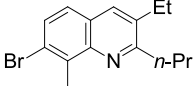
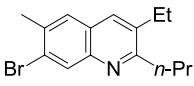
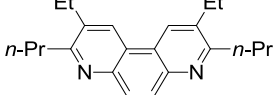
En primer lugar, los sustratos **1** seleccionados se hicieron reaccionar con 2,4 equivalentes de pinacol (**2a**), un 5 mol% de $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ y medio equivalente de PTSA en DMA a 180 °C (MW), en presencia de 2,4 equivalentes de butanal (**A5**) (Tabla 3.14). Bajo estas condiciones fue posible acceder a una variedad de quinolinas 2,3-disustituidas **45** con buenos rendimientos.

Como se muestra en la Tabla 3.14, esta metodología permite obtener las quinolinas **45** sustituidas en las posiciones C2 y C3 que presentan una amplia variedad de sustituyentes, tales como grupos halógeno (entradas 1, 3, 4, 7, 11 y 12), alquilo (entradas 2, 11 y 12), trifluorometilo (entrada 6), metoxilo (entrada 8), metoxicarbonilo (entrada 9) y arilo (entrada 10). Especialmente destacable es el caso de los sustituyentes halógeno, los cuales permitirían la derivatización posterior de la quinolina.

Cabe reseñar que la presencia de grupos voluminosos en posición *orto* respecto al grupo nitro no interfiere en la reacción como pone de manifiesto la preparación de la quinolina **45cq** que presenta un grupo fenilo en la posición C8 (entrada 10).

Sin embargo, no fue posible el empleo de nitroarenos **1** que presentan un sustituyente halógeno en la posición contigua al grupo nitro, ya que, en este caso se obtenía una mezcla de productos de degradación no identificados.

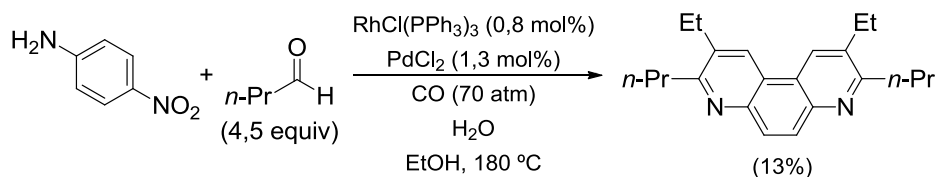
Tabla 3.14 Síntesis de las quinolinas **45** a partir de los nitroarenos **1**

					
Entrada ^a	1	t (min)	Producto	45	Rto. (%) ^b
1	1a	30		45aq	72
2	1b	30		45bq	76
3	1δ	30		45δq	61
4	1g	30		45gq	66
5	1β	30		45βq	71
6	1ε	30		45εq	57
7	1i	60		45iq	56
8	1t	15		45tq	59
9	1o	15		45oq	74
10	1c	60		45cq	68
11	1ζ	30		45ζq	88
12	1η	30		45ηq	64
13	1θ	30		45θq	48

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol del nitroareno **1**. ^bRendimiento del producto aislado **45** referido al nitroareno **1** de partida.

También es destacable el empleo de 2-bromo-1-metil-4-nitrobenceno (**1h**) como material de partida ya que condujo exclusivamente al correspondiente derivado de la 7-bromo-6-metilquinolina (**45ηq**) sin detectarse la formación del derivado de la 5-bromo-6-metilquinolina (entrada 12). Sin embargo, cuando se empleó el 2-cloro-1-metil-4-nitrobenceno como sustrato se obtuvo una mezcla de regioisómeros que no pudieron ser aislados de manera independiente. Probablemente, esta diferencia es debida al mayor impedimento estérico que produce el átomo de bromo, en comparación con el átomo de cloro, lo que impediría la formación del otro regioisómero. Este efecto del impedimento estérico que producen los sustituyentes voluminosos en posición *meta* respecto al grupo nitrogenado también ha sido observado por otros autores en este tipo de reacciones.^{283a}

Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción con 1,4-dinitrobenceno (**10**) el proceso condujo a la formación selectiva de la correspondiente fenantrolina **450q**, observándose únicamente trazas de la correspondiente pirido[2,3-*g*]quinolina (entrada 13). Este mismo resultado fue obtenido por Watanabe y col. cuando llevaron a cabo la reducción de *p*-nitroanilina con CO/H₂O en presencia de butanal (**A5**) empleando el sistema catalítico RhCl(PPh₃)₃/PdCl₂ (Esquema 3.49).²⁹³ Otros métodos de síntesis también conducen a resultados similares.^{284e}



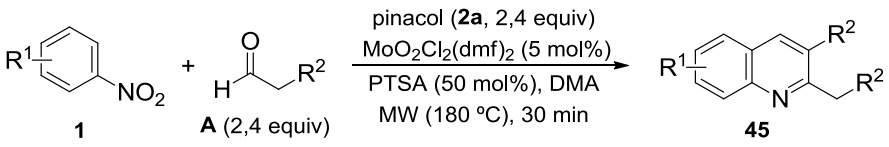
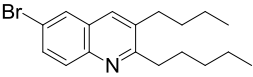
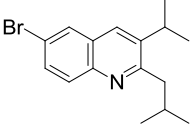
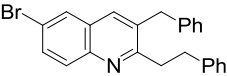
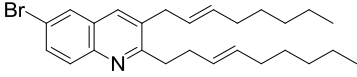
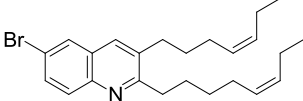
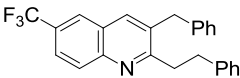
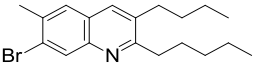
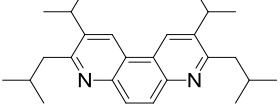
Esquema 3.49

Por último, decidimos estudiar el alcance del proceso empleando distintos aldehídos alifáticos **A**, junto con varios nitroarenos **1** funcionalizados. En la Tabla 3.15 se muestran los resultados obtenidos en estas reacciones.

Así, fue posible acceder a las correspondientes quinolinas sustituidas **45** empleando hexanal (**A6**) (entradas 1 y 7), 3-metilbutanal (**A7**) (entradas 2 y 8), 3-fenilpropanal (**A8**) (entradas 3 y 6), así como los aldehídos alifáticos insaturados *trans*-4-decenal (**A9**) (entrada 4) y *cis*-6-nonenal (**A10**) (entrada 5).

²⁹³Y. Watanabe, N. Suzuki, Y. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2445.

Tabla 3.15 Síntesis de las quinolinas **45** a partir de los nitroarenos **1**

					
Entrada ^a	1	A	Producto	45	Rto. (%) ^b
1	1a	A6		45ar	71
2	1a	A7		45as	56
3	1a	A8		45at	70
4	1a	A9		45au	35
5	1a	A10		45av	33
6	1ε	A8		45εt	69
7	1η	A6		45ηr	56
8	1θ	A7		45θs	30 76 ^c

^aReacciones llevadas a cabo con 0,5 mmol de nitroareno **1**. ^bRendimiento de producto aislado **45** referido al nitroareno **1** de partida. ^cRendimiento del crudo de reacción.

Nuevamente, cuando se empleó 2-bromo-1-metil-4-nitrobenzoceno (**1η**) y hexanal (**A6**) como materiales de partida se obtuvo exclusivamente el correspondiente derivado de 7-bromo-6-metilquinolina **45ηr** sin detectarse la formación del derivado de 5-bromo-6-metilquinolina (entrada 7).

Asimismo, el empleo como material de partida de 1,4-dinitrobenzoceno (**1θ**) también condujo a la formación mayoritaria de la correspondiente fenantrolina **45θs**, cuando se hizo reaccionar este sustrato en presencia de 3-metilbutanal (**A7**) (entrada 8).

Para concluir este segundo apartado podemos decir que hemos desarrollado un nuevo método para la síntesis de quinolinas sustituidas (**45**) a partir de nitroarenos (**1**) y aldehídos (**A**) empleando el sistema catalítico $MoO_2Cl_2(dmf)_2$ /pinacol y PTSA como co-catalizador, a través de una secuencia tándem que implica la reducción del nitrocompuesto **1** a la correspondiente anilina **3**, la formación *in situ* de la imina **4**, por condensación con el aldehído **A**, y su posterior ciclodeshidratación.

3.3. CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el *Capítulo 3* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha demostrado que el sistema catalítico $[MoO_2]^{2+}$ /glicol puede emplearse eficazmente para la síntesis directa de heterociclos nitrogenados a partir de compuestos nitroaromáticos fácilmente accesibles. Estas estrategias sintéticas conducen al compuesto nitrogenado final aprovechando la reactividad de las iminas intermedias generadas *in situ* e incorporando al producto final el subproducto carbonílico generado en la primera etapa de reducción.
- Se ha comprobado que esta nueva estrategia sintética permite acceder a una variedad de poliheterociclos nitrogenados y derivados de quinolina en función del tipo de nitrocompuesto y glicol utilizados:
 - Se ha establecido una metodología que permite acceder a quinoxalinas y quinolinas pirrolo o indolo fusionadas a partir de los correspondientes pirroles o indoles 2-nitrofenil sustituidos en posición N1, C2 o C3. El tipo de heterociclo obtenido depende de la posición en la que se encuentre el sustituyente 2-nitrofenilo. Alternativamente, también es posible emplear el sistema reductor $[MoO_2]^{2+}$ /pinacol junto con un aldehído externo para acceder a las mismas estructuras poliheterocíclicas pero con sustituyentes alquílicos.
 - Se ha desarrollado una nueva variante de la síntesis de quinolinas de Friedländer a partir *o*-nitroarilcarbonilos y glicoles di-terciarios catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) y, en el caso de partir de *o*-nitroarilcetonas, $Sc(OTf)_3$ como co-catalizador.

- Del mismo modo, se ha desarrollado otro nuevo método catalítico que permite acceder a quinolinas sustituidas a partir de nitroarenos, pinacol y aldehídos, empleando el sistema catalítico $[\text{MoO}_2]^{2+}$ /pinacol y PTSA como co-catalizador. En este proceso el pinacol actúa exclusivamente como agente reductor.
- Se ha comprobado que los complejos de dioxomolibdeno(VI) pueden actuar como catalizadores en combinación con otros co-catalizadores como ácidos de Brønsted (PTSA) y de Lewis, $(\text{Sc}(\text{OTf})_3)$, aumentando de esta forma sus posibles aplicaciones sintéticas.

IV. CONCLUSIONS

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

- We have described the use of pinacol as a new green reducing agent for the dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of nitroaromatics. The high selectivity of this catalytic system has been demonstrated by the chemoselective reduction of challenging substrates bearing C=C, C=O, CN, halides, and OH groups. Remarkable advantages of this methodology include high isolated yields, clean reactions, easy purification, as well as availability and stability of the inexpensive catalyst. In addition, reactions can be performed in air and under microwave heating which can dramatically shorten reaction times.

- We have efficiently developed the dioxomolybdenum(VI)-catalyzed one-pot two steps synthesis of *N*-benzylanilines and α -aminophosphonates from nitroaromatics and glycols. Those procedures take place in good yields with the incorporation of the carbonyl reduction byproduct into the final products. The first step of both methods is the same and proceeds through the imine formation from the generated aniline and the carbonyl byproduct. For the synthesis of *N*-benzylanilines, the intermediate imine was reduced by PhSiH₃ employing the same molybdenum catalyst. In case of α -aminophosphonates, the intermediate imine was treated with dialkylphosphites also under dioxomolybdenum(VI)-catalysis.

- We have demonstrated the value of pinacol as a green oxo-acceptor for the chemoselective deoxygenation of heteroaromatic *N*-oxides and *N*-hydroxybenzotriazoles under dioxomolybdenum(VI)-catalysis. Experimental advantages of the developed procedure include the use of a readily available and inexpensive catalyst, non-inert conditions, solvent-free protocol by using an excess of pinacol and clean reactions that allow the isolation of most of the reduced compounds by a simple extraction. The results described herein significantly enhance the applicability of the environmentally friendly [MoO₂]²⁺-catalyzed pinacol-mediated deoxygenation methodology, previously reported for sulfoxides, by both increasing the reducible functional groups and the chemoselectivity, including the preferred deoxygenation of heteroaromatic *N*-oxides in the presence of sulfoxides or nitroarenes.

- We have shown that dioxomolybdenum(VI) complexes are able to catalyze the formation of a wide variety of pyrrolo- and indolo-fused quinoxalines and quinolines using easily available nitroarenes as the nitrogen source and glycols as both the reducing agent and the carbonyl source. The nitro

reduction, imine generation, annulation with heterocycle formation, and final oxidation occurred in a new domino process that involves the incorporation of the carbonyl reduction byproduct into the final aza-heterocycle, thus enhancing the overall atom economy of the process. This strategy offers an economic and clean method for the one-pot synthesis of these *N*-heterocycles, frequently found in biological active compounds, from nitroaromatics. Alternatively, pinacol could be used exclusively as reducing agent with addition of external aldehydes as carbonyl sources giving rise to the same polyheterocyclic structures.

- We have demonstrated that the concept of reusing the waste byproduct of a reaction as a reactant for the next step, embodying it into the final product, could be further applied to a new catalytic version of the venerable Friedländer synthesis of quinolines. Readily available aromatic *o*-nitroarylcarbonyls are used as the nitrogen source, and glycols as reducing agents and carbonyl sources. Under dioxomolybdenum(VI)-catalysis, the nitro reduction, imine generation, and final condensation take place in a new domino process that involves the incorporation of the carbonyl reduction byproduct into the quinoline skeleton. This strategy shows broad substrate scope, tolerating both electron-withdrawing and electron-donating functionalities on the starting aromatic nitro carbonyl and a variety of di-tertiary glycols. In this methodology, the synthesis of 4-substituted quinolines takes place by relay catalysis of molybdenum(VI) and a Lewis acid, Sc(OTf)₃. In addition, all products were obtained in good to high yields in short reaction times taking advantage from the microwave irradiation technique.

- We have also successfully developed an efficient straightforward methodology for the synthesis of quinolines, through the one-pot reaction of simple nitroaromatics, pinacol and aldehydes employing dioxomolybdenum(VI) complexes and PTSA as catalysts. With this methodology a wide range of functionalized nitroarenes and different aldehydes could be employed, yielding the corresponding quinolines in moderate to high yields.

V. EXPERIMENTAL PART

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES
GENERALES
- III. DISCUSIÓN DE
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- V. EXPERIMENTAL
PART

0. General Information

All reactions involving air sensitive compounds were carried out under a N₂ atmosphere (99.99%). All glassware was oven-dried (120 °C), evacuated and purged with nitrogen.

All common reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used as received without further purification, unless otherwise stated. Solvents were dried by standard methods. Hexane and ethyl acetate were purchased as extra pure grade reagents and used as received. The catalyst, MoO₂Cl₂(dmf)₂ was prepared as previously reported from Na₂Mo₄·2H₂O (see below).^{14, 31}

Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator; chromatograms were visualized under ultraviolet light and/or by staining with a Ce/Mo reagent and subsequent heating. Flash column chromatography was carried out on silica gel 60, 230-240 mesh. When necessary, deactivated silica gel was obtained by stirring ordinary silica gel with an aqueous K₂HPO₄ solution for 3 h and subsequent filtration and drying at 140 °C for 3 days.

Freshly opened commercially available (Aldrich) pinacol was used. Microwave reactions were carried out on a CEM Discover (CEM Corp. USA) with a single-mode microwave cavity producing continuous irradiation (Temperature measurements were conducted using an IR sensor located below the microwave cavity floor and reaction times refer to the total hold time at the indicated temperature. The maximum wattage supplied was 150 W). All reactions were monitored by GC/MS or TLC.

NMR spectra were measured on Varian Mercury-Plus 300 MHz, Varian Inova-400 MHz or Bruker Avance 300 MHz spectrometers at room temperature. ¹H NMR: splitting pattern abbreviations are: s, singlet; br s, broad singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; dd, double doublet; ddd, doublets of doublets of doublets; ddt, double doublet of triplets; dt, doublet of triplets; dq, doublet of quartets; td, triplet of doublets; qd, quartet of doublets; quin, quintuplet; sext, sextet; hept, heptet; ad, apparent doublet; at, apparent triplet; aq, apparent quartet; m, multiplet; the chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference. ¹³C NMR spectra were recorded at 75.4 MHz or 100.6 MHz using broadband proton decoupling and chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peaks as reference (CDCl₃: δ 77.16; (CD₃)₂SO (DMSO-*d*₆): δ 39.52; (CD₃)₂CO: 29.84; CF₃CO₂D: -78.5; (CD₃)₂NCOD (DMF-*d*₇): 29.76) and the multiplicities of ¹³C signals were determined by DEPT experiments. ¹⁹F NMR spectra were recorded at 282 MHz or 376 MHz and chemical shifts are reported in ppm.

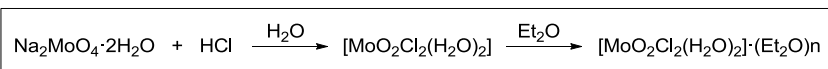
High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Micromass AutoSpec spectrometer using electronic impact (EI) at 70 eV GC-MS or on an Agilent 6545

Q-TOF mass spectrometer using electrospray ionization (ESI). Low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 Network GC System, equipped with a HP-5MS column using electronic impact (EI).

Melting points were measured on a Gallenkamp apparatus using open capillary tubes and are uncorrected.

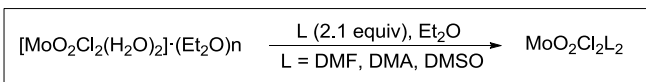
0.1 Synthesis of dioxomolybdenum(VI) complexes

a) Preparation of ethereal solution of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$



To a solution of powdered $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.42 g, 10 mmol) in H_2O (5 mL), concd HCl (8.3 g, ca. 100 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10–15 min resulting in a colorless solution along with a significant amount of crystallized NaCl. Then Et_2O (15 mL) was added with stirring and the mixture vigorously shaken for 1–2 min. The upper Et_2O layer was collected and the extraction process repeated twice more. The combined ethereal extract was stirred for 15 min with anhydrous MgSO_4 (2 g). The solution was collected by filtration and the MgSO_4 was washed with Et_2O (3×3 mL).

b) Preparation of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ (L = DMF, DMA, DMSO)



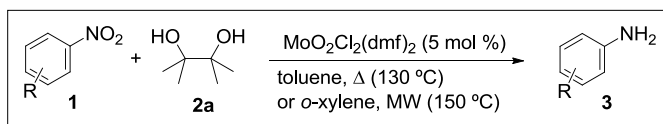
(a) Synthesis of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$: The resulting solution, containing approximately 98% of the original molybdenum, was treated with a solution of DMF (1.54 g, 21 mmol) in Et_2O (10 mL). The resulting mixture was stirred for 5 min and the white microcrystalline precipitate filtered, washed with Et_2O (3×3 mL) and dried under vacuum. Yield: 3.37 g (97.5%).

(b) Synthesis of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dma})_2$: The resulting solution, was treated with a solution of DMA (1.83 g, 21 mmol) in Et_2O (10 mL). The resulting mixture was stirred for 5 min and the white microcrystalline precipitate filtered, washed with Et_2O (3×3 mL) and dried under vacuum. Yield: 3.37 g (90.5%).

(c) Synthesis of $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$: The resulting solution was treated with a solution of DMSO (1.64 g, 21 mmol) in Et_2O (10 mL). The resulting mixture was stirred for 5 min and the white microcrystalline precipitate filtered, washed with Et_2O (3×3 mL) and dried under vacuum. Yield: 3.45 g (97%).

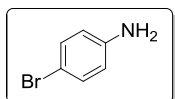
1. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of nitrocompounds with pinacol

1.A Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of nitroarenes (**1**) to anilines (**3**) with pinacol (**2a**). General procedure



A solution of the corresponding nitroaromatic compound **1** (1 mmol), pinacol (**2a**) (472 mg, 4 mmol) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (17 mg, 0.05 mmol) in dry toluene (2 mL) or *o*-xylene (2 mL) was stirred at 130 °C (Method A) or irradiated in a 10 mL sealed tube in the microwave cavity at 150 °C (Method B) until the reduction was completed, as determined by GC-MS or TLC. The reaction was cooled to room temperature and the crude mixture was treated with 0.5 M NaOH (25 mL) and extracted with Et_2O (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvents evaporated under reduced pressure. The corresponding aromatic amine **3** was obtained in pure form without further purification, unless otherwise stated. Most of the amines obtained are commercially available and, therefore, were identified by comparison of their spectra with those of commercial anilines.

4-Bromoaniline (**3a**)



Yellow solid, 94% yield (method A, 8 h); 95% yield (method B, 15 min)

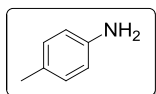
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.23 (dd, $J = 8.8$ and 0.6 Hz, 2H, ArH), 6.55 (dd, $J = 8.8$ and 0.6 Hz, 2H, ArH), 3.67 (br s,

2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.5 (C), 131.9 (C), 116.7 ($2 \times \text{CH}$), 110.0 ($2 \times \text{CH}$)

EI-LRMS m/z (%): 173 ($\text{M}^+ + 2$, 100), 171 (M^+ , 100), 92 (52), 65 (58)

p-Toluidine (**3b**)



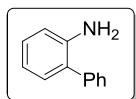
Yellow solid, 93% yield (method A, 2 h); 95% yield (method B, 30 min); 85% yield (Method A, 50 mmol, 24 h)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 3.43 (br s, 2H, NH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.9 (C), 129.9 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 (C), 115.4 ($2 \times \text{CH}$), 20.6 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 107 (M^+ , 71), 106 (M^+-1 , 100)

2-Phenylaniline (3c)

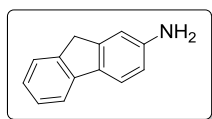


Brown oil, 90% yield (method A, 2 h); 92% yield (method B, 30 min)
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.57–7.43 (m, 5H, ArH), 7.28–7.23 (m, 2H, ArH), 6.96–6.90 (m, 1H, ArH), 6.83 (dd, $J = 7.8$ and 0.4 Hz, 1H, ArH), 3.81 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.5 (C), 139.5 (C), 130.5 (CH), 129.1 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 128.5 (CH), 127.6 (C), 127.2 (CH), 118.6 (CH), 115.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 169 (M^+ , 100), 168 (M^+-1 , 97)

2-Aminofluorene (3d)



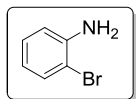
Yellow solid, 96% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (td, $J = 7.4$ and 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 6.75 (dd, $J = 8.1$ and 2.1 Hz, 1H, ArH), 3.86 (s, 2H, CH_2), 3.70 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.8 (C), 145.1 (C), 142.2 (C), 142.1 (C), 132.7 (C), 126.6 (CH), 125.0 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 118.5 (CH), 113.98 (CH), 111.7 (CH), 36.7 (CH_2)

EI-LRMS m/z (%): 181 (M^+ , 100), 152 (27)

2-Bromoaniline (3e)



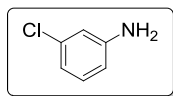
Brown liquid, 87% yield (method A, 12 h); 81% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.44 (dd, $J = 8.0$ and 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.15–7.10 (m, 1H, ArH), 6.77 (dd, $J = 8.0$ and 0.6 Hz, 1H, ArH), 6.69–6.62 (m, 1H, ArH), 4.10 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.1 (C), 132.5 (CH), 128.4 (CH), 119.4 (CH), 115.8 (CH), 109.3 (C)

EI-LRMS m/z (%): 173 (M^++2 , 98), 171 (M^+ , 100), 92 (38), 65 (45)

3-Chloroaniline (3f)

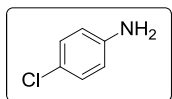


Brown liquid, 86% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.07 (td, $J = 8.0$ and 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.79–6.71 (m, 1H, ArH), 6.68–6.65 (m, 1H, ArH), 6.69–6.45 (m, 1H, ArH), 3.69 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 147.7 (C), 134.8 (C), 130.4 (CH), 118.4 (CH), 114.9 (CH), 113.2 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 127 (M^+ , 100)

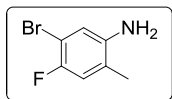
4-Chloroaniline (3g)

Pale yellow solid, 95% yield (method B, 25 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 3.60 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.0 (C), 129.1 (2 \times CH), 123.1 (C), 116.3 (2 \times CH)

EI-LRMS m/z (%): 129 ($\text{M}^+ + 2$, 34), 127 (M^+ , 100)

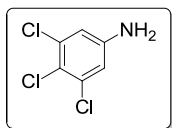
5-Bromo-4-fluoro-2-methylaniline (3h)

Brown solid, 95% yield (method A, 3 h); 89% yield (method B, 10 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.87–6.72 (m, 2H, ArH), 3.44 (s, 2H, NH_2), 2.08 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 236.5$ Hz, C), 141.7 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C), 123.4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.3$ Hz, C), 118.5 (s, CH), 117.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz, CH), 105.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz, C), 17.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 0.9$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 205 ($\text{M}^+ + 2$, 98), 203 (M^+ , 100), 124 (48)

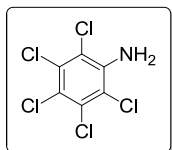
3,4,5-Trichloroaniline (3i)

Brown solid, 98% yield (method B, 30 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.64 (s, 2H, ArH), 3.80 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.8 (C), 134.1 (2 \times C), 119.6 (C), 115.0 (2 \times CH)

EI-LRMS m/z (%): 198 ($\text{M}^+ + 2$, 31), 196 (M^+ , 98), 195 ($\text{M}^+ - 1$, 100)

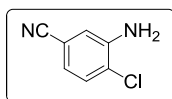
2,3,4,5,6-Pentachloroaniline (3j)

Yellow solid, 90% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 6.27 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 142.6 (C), 130.0 (2 \times C), 116.9 (C), 115.5 (2 \times C)

EI-LRMS m/z (%): 269 ($\text{M}^+ + 4$, 20), 267 ($\text{M}^+ + 2$, 65), 265 (M^+ , 100), 263 ($\text{M}^+ - 2$, 64)

3-Amino-4-chlorobenzonitrile (3k)

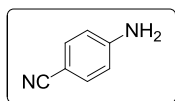
Yellow solid, 87% yield (method A, 4 h); 85% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 6.99 (s, 1H, ArH), 6.94–6.82 (m, 1H, ArH), 4.38 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 143.8 (C), 130.2 (CH), 123.7 (C), 121.7 (CH), 118.6 (C), 118.1 (CH), 111.1 (C)

EI-LRMS m/z (%): 154 ($\text{M}^+ + 2$, 31), 152 (M^+ , 100)

4-Aminobenzonitrile (3l)



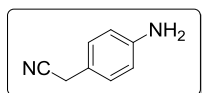
Yellow solid, the compound was purified by column chromatography on silica gel using *n*-hexane/AcOEt (5/1) as eluent. 83% yield (method B, 30 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 4.18 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.8 (C), 133.7 (CH), 120.4 (C), 114.3 (CH), 99.3 (C)

EI-LRMS m/z (%): 118 (M^+ , 100), 91 (32)

4-Aminobenzyl cyanide (3m)



Brown solid, 91% yield (method B, 20 min)

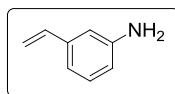
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 3.70 (br s, 2H, NH_2), 3.59

(s, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.3 (C), 128.9 (2 \times CH), 119.2 (C), 118.7 (C), 115.4 (2 \times CH), 22.8 (CH_2)

EI-LRMS m/z (%): 132 (M^+ , 100), 104 (24)

3-Vinylaniline (3n)



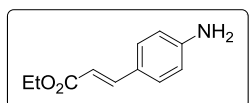
Yellow liquid, 92% yield (method B, 30 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.86 (dd, $J = 7.6$ and 0.5 Hz, 1H, ArH), 6.78–6.72 (m, 1H, ArH), 6.72–6.54 (m, 2H, ArH + CHCH_2), 5.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CHCHH), 5.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CHCHH), 3.64 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.6 (C), 138.7 (C), 137.1 (CH), 129.5 (CH), 116.9 (CH), 114.8 (CH), 113.7 (CH_2), 112.7 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 119 (M^+ , 100), 91 (25)

(*E*)-Ethyl 4-aminocinnamate (3ñ)

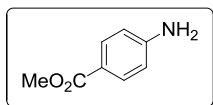


Brown solid, 94% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.22 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.95 (br s, 2H, NH_2), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 167.8 (C), 148.8 (C), 145.0 (CH), 129.9 (2 \times CH), 124.6 (C), 114.9 (2 \times CH), 113.5 (CH), 60.2 (CH_2), 14.4 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 191 (M^+ , 94), 146 (100), 119 (78)

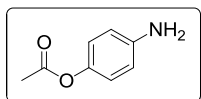
Methyl 4-aminobenzoate (3o)

Yellow solid, 82% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 4.17 (br s, 2H, NH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 167.3 (C), 151.1 (C), 131.6 ($2 \times \text{CH}$), 119.2 (C), 113.7 ($2 \times \text{CH}$), 51.6 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 151 (M^+ , 100)

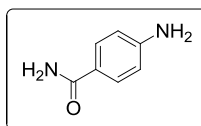
4-Aminophenylacetate (3p)

Yellow solid, the compound was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane/AcOEt (5/1 to 2/1) as successive eluents. 71% yield (method A, 1.5 h)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.63 (br s, 2H, NH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.3 (C), 144.4 (C), 142.9 (C), 122.2 ($2 \times \text{CH}$), 115.7 ($2 \times \text{CH}$), 21.2 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 151 (M^+ , 27), 109 (100)

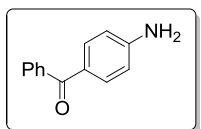
4-Aminobenzamide (3q)

Yellow solid, instead of following the general work up, the crude mixture was successively washed with *n*-hexane (3×15 mL) and Et_2O (15 mL) to give the title compound. 88% yield (method A, 4 h)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 7.68–7.54 (m, 1H, CONHH), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (br s, 1H, CONHH), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 6.06 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 167.9 (C), 148.6 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 123.3 (C), 114.4 ($2 \times \text{CH}$)

EI-LRMS m/z (%): 136 (M^+ , 79), 120 (100)

4-Aminobenzophenone (3r)

Yellow solid, 85% yield (method A, 4 h); 93% yield (method B, 20 min)

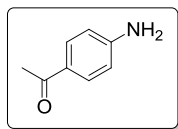
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.87–7.60 (m, 4H, ArH), 7.59–7.33 (m, 3H, ArH), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 4.36 (br

s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 195.5 (C), 151.2 (C), 138.9 (C), 133.0 ($2 \times \text{CH}$), 131.5 (CH), 129.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 127.2 (C), 113.7 ($2 \times \text{CH}$)

EI-LRMS m/z (%): 197 (M^+ , 100)

4'-Aminoacetophenone (3s)



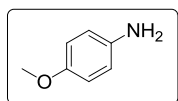
Yellow solid, 81% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 4.18 (br s, 2H, NH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 196.7 (C), 151.5 (C), 130.8 (2 \times CH), 127.4 (C), 113.7 (2 \times CH), 26.1 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 135 (M^+ , 100)

4-Methoxyaniline (3t)



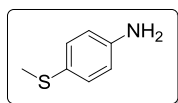
Brown solid, the compound was purified by column chromatography on silica gel using *n*-hexane/EtOAc (20/1) as eluent. 83% yield (method B, 60 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.42 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.9 (C), 140.0 (C), 116.5 (2 \times CH), 114.9 (2 \times CH), 55.8 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 123 (M^+ , 74), 108 (100)

4-(Methylthio)aniline (3u)



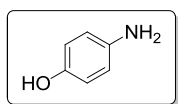
Yellow liquid, 95% yield (method B, 20 min)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 3.66 (br s, 2H, NH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.1 (C), 131.0 (2 \times CH), 125.6 (C), 115.7 (2 \times CH), 18.8 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 139 (M^+ , 81), 124 (100)

4-Aminophenol (3v)



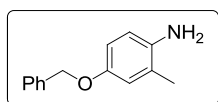
Brown solid, instead of following the general work up, the crude mixture was washed with *n*-hexane (3 \times 15 mL) to give the title compound. 78% yield (method A, 4 h)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 8.33 (br s, 1H, OH), 6.48–6.37 (m, 4H, ArH), 4.35 (br s, 2H, NH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ (ppm): 148.2 (C), 140.7 (C), 115.6 (2 \times CH), 115.3 (2 \times CH)

EI-LRMS m/z (%): 109 (M^+ , 100), 80 (73)

4-Benzoyloxy-2-methylaniline (3w)



Brown solid, Instead of following the general work up, the crude mixture was directly subjected to purification by column chromatography on silica gel using *n*-hexane/EtOAc (5/1) as eluent. 81% yield (method B, 20 min)

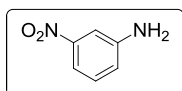
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.62–7.28 (m, 5H, ArH), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H, ArH), 6.72 (dd, J = 8.5 and 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 5.01 (s, 2H, CH₂), 3.37 (br s, 2H, NH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.0 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 128.6 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 \times CH), 124.1 (C), 117.7 (CH), 116.0 (CH), 113.3 (CH), 70.8 (CH₂), 17.8 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 213 (M⁺, 19), 122 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₅NO: 213.1154; found: 213.1154

3-Nitroaniline (3x)



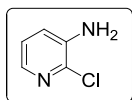
Yellow solid, in this case the catalyst was added in two loads: 3 mol% at the beginning of the reaction followed by an additional 3 mol% after 12 h. 75% yield (method A, 18 h)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO), δ (ppm): 7.36 (s, 1H, ArH), 7.29–7.20 (m, 2H, ArH), 6.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 5.68 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂SO), δ (ppm): 150.0 (C), 148.7 (C), 129.9 (CH), 120.0 (CH), 109.8 (CH), 107.1 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 138 (M⁺, 96), 92 (97), 65 (100)

3-Amino-2-chloropyridine (3y)



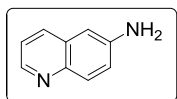
Brown solid, 85% yield (method B, 15 min)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.76 (br s, 1H, ArH), 7.04–7.00 (m, 2H, ArH), 4.08 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 139.8 (C), 138.6 (CH), 136.9 (C), 123.5 (CH), 122.5 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 130 (M⁺+2, 28), 128 (M⁺, 100), 92 (43) (100)

6-Aminoquinoline (3z)



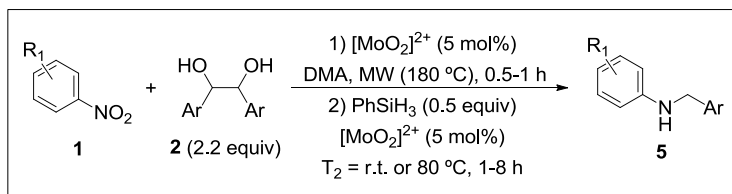
Brown solid, 89% yield (method B, 20 min)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.61 (m, 1H, ArH), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.19 (ddd, J = 8.3, 4.2 and 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.09 (ddd, J = 8.9, 2.5 and 0.9

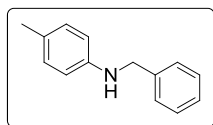
Hz, 1H, ArH), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 4.04 (br s, 2H, NH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146.7 (CH), 144.8 (C), 143.3 (C), 133.8 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (C), 121.6 (CH), 121.4 (CH), 107.3 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 144 (M⁺, 100), 117 (22)

1.B Synthesis of *N*-Benzylanilines (**5a-j**). General procedure

In a 10 mL reaction vessel, the corresponding nitroarene **1** (0.5 mmol), anhydrous DMA (1 mL) and the corresponding 1,2-diol **2** (1.2 mmol, 2.4 equiv) were added. Then, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (9 mg, 5 mol%) was added and the vessel was sealed with a septum. The reaction mixture was stirred for 0.5–1 h at 180 °C with microwave heating (150 W) in a screw-cap sealed tube. After the nitroarene **1** was consumed and the imine was formed (monitored by GC/MS), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (9 mg, 5 mol%) and phenylsilane (0.25–0.5 mmol, 0.5–1 equiv) were added. The mixture was stirred for 0.5–8 h at T_2 (room temperature or 80 °C) and monitored by GC/MS. Then, the reaction mixture was diluted with Et_2O (30 mL) and washed with 0.3 M aqueous NaOH (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc) to afford the corresponding compounds **5**. The spectral data of known compounds were found to be in good agreement with those previously reported.

N-Benzyl-4-methylaniline (**5a**)

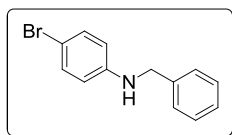
The general procedure was followed using 1-methyl-4-nitrobenzene (**1b**) (69 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at r.t. during 0.5 h. Isolation by column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc , 20/1) yielded **5a** (71 mg, 72%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.48–7.38 (m, 4H, ArH), 7.37–7.31 (m, 1H, ArH), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 4.37 (s, 2H, CH_2), 3.96 (br s, 1H, NH), 2.32 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.0 (C), 139.8 (C), 129.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.8 (C), 113.1 (2 × CH), 48.7 (CH_2), 20.5 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 197 (M^+ , 92), 196 (37), 120 (22), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$, 197.1204; found, 197.1206

N-Benzyl-4-bromoaniline (**5b**)

The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at r.t. during 6 h. Isolation by column

chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **5b** (96 mg, 73%) as a yellow oil.

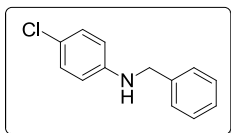
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41–7.33 (m, 4H, ArH), 7.32–7.28 (m, 1H, ArH), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 4.31 (s, 2H, CH₂), 4.09 (br s, 1H, NH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.2 (C), 139.0 (C), 132.0 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.5 (CH), 114.5 (2 × CH), 109.2 (C), 48.3 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 263 (M⁺+2, 35), 261 (M⁺, 36), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₂BrN, 261.0153; found, 261.0156

***N*-Benzyl-4-chloroaniline (5c)**



The general procedure was followed using 1-chloro-4-nitrobenzene (**1g**) (79 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 2 h. Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **5c** (69 mg,

63%) as a yellow solid.

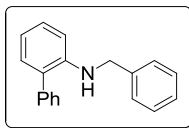
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41–7.27 (m, 5H, ArH), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 4.31 (s, 2H, CH₂), 4.08 (br s, 1H, NH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146.7 (C), 139.0 (C), 129.2 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.5 (CH), 122.2 (C), 114.5 (2 × CH), 48.4 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 217 (M⁺, 41), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₂ClN, 217.0658; found, 217.0659

***N*-Benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine (5d)**



The general procedure was followed using 2-nitro-1,1'-biphenyl (**1c**) (100 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 16 h. Isolation by column chromatography (*n*-

hexane/EtOAc, 20/1) yielded **5d** (84 mg, 65%) as a white solid.

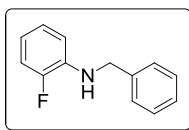
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50–7.39 (m, 4H, ArH), 7.36–7.14 (m, 7H, ArH), 7.11 (dd, *J* = 7.4 and 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.77 (td, *J* = 7.4 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 4.40 (br s, 1H, NH), 4.30 (s, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 145.0 (C), 139.6 (C), 139.5 (C), 130.3 (CH), 129.5 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.7 (2 × CH), 127.7 (C), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (2 × CH), 117.3 (CH), 110.8 (CH), 48.2 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 259 (M⁺, 100), 258 (36), 180 (35), 167 (34), 91 (40)

EI-HRMS calcd. for C₁₉H₁₇N, 259.1361; found, 259.1357

***N*-Benzyl-2-fluoroaniline (5e)**



The general procedure was followed using 1-fluor-2-nitrobenzene (**1a**) (71 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (54 mg, 0.5 mmol) at 80°C during 6 h. Isolation by column chromatography

(*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **5e** (57 mg, 57%) as a colourless oil.

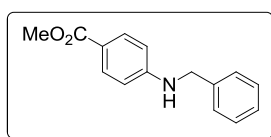
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.44–7.35 (m, 4H, ArH), 7.35–7.28 (m, 1H, ArH), 7.06–6.95 (m, 2H, ArH), 6.74–6.62 (m, 2H, ArH), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.35 (br s, 1H, NH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151.6 (d, ¹J_{C-F} = 238.4 Hz, C), 139.0 (C), 136.7 (d, ²J_{C-F} = 11.5 Hz, C), 128.8 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.5 (CH), 124.7 (d, ⁴J_{C-F} = 3.5 Hz, CH), 116.9 (d, ³J_{C-F} = 7.0 Hz, CH), 114.5 (d, ²J_{C-F} = 18.3 Hz, CH), 112.4 (d, ³J_{C-F} = 3.3 Hz, CH), 47.9 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 201 (M⁺, 66), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₂FN, 201.0954; found, 201.0957

Methyl 4-(benzylamino)benzoate (**5f**)



The general procedure was followed using methyl 4-nitrobenzoate (**1o**) (91 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 2 h.

Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **5f** (92 mg, 76%) as a white solid.

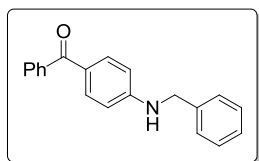
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.42–7.26 (m, 5H, ArH), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 4.57 (br s, 1H, NH), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.4 (C), 151.9 (C), 138.4 (C), 131.6 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.4 (2 × CH), 118.5 (C), 111.7 (2 × CH), 51.6 (CH₃), 47.6 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 241 (M⁺, 71), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₅H₁₅NO₂, 241.1103; found, 241.1107

4-(Benzylamino)phenyl(phenyl)methanone (**5g**)



The general procedure was followed using (4-nitrophenyl)(phenyl)methanone (**1r**) (114 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 2 h.

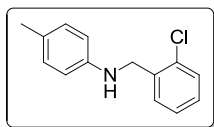
Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **5g** (93 mg, 65%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.81–7.66 (m, 4H, ArH), 7.57–7.49 (m, 1H, ArH), 7.48–7.41 (m, 2H, ArH), 7.40–7.27 (m, 5H, ArH), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 4.86 (br s, 1H, NH), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 195.3 (C), 152.0 (C), 139.1 (C), 138.3 (C), 133.1 (2 × CH), 131.3 (CH), 129.5 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.4 (2 × CH), 126.3 (C), 111.6 (2 × CH), 47.5 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 287 (M⁺, 69), 210 (30), 91 (100)

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₁₇NO, 287.1310; found, 287.1304

***N*-(2-Chlorobenzyl)-4-methylaniline (5h)**

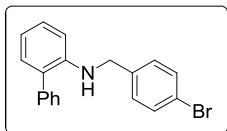
The general procedure was followed using 1-methyl-4-nitrobenzene (**1b**) (69 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(2-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (**2c**) (340 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 2 h. Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **5h** (68 mg, 59%) as a yellowish oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49–7.35 (m, 2H, ArH), 7.28–7.16 (m, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 4.43 (s, 2H, CH₂), 4.07 (br s, 1H, NH), 2.26 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 145.6 (C), 137.0 (C), 133.3 (C), 129.9 (2 × CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (C), 127.0 (CH), 113.2 (2 × CH), 46.3 (CH₂), 20.5 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 232 (M⁺, 32), 231 (M⁺, 99), 230 (35), 196 (27), 127 (33), 125 (100), 120 (44)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₄ClN, 231.0815; found, 231.0818

***N*-(4-Bromobenzyl)-[1,1'-biphenyl]-2-amine (5i)**

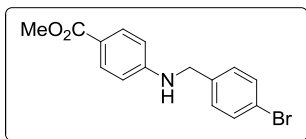
The general procedure was followed using 2-nitro-1,1'-biphenyl (**1c**) (100 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (446 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (38 mg, 0.35 mmol) at 80°C during 8 h. Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **5i** (93 mg, 55%) as a yellowish solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50–7.33 (m, 7H, ArH), 7.23–7.16 (m, 3H, ArH), 7.14 (dd, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.81 (td, *J* = 7.4 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 4.42 (br s, 1H, NH), 4.29 (s, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.7 (C), 139.4 (C), 138.7 (C), 131.8 (2 × CH), 130.4 (CH), 129.5 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.9 (C), 127.5 (CH), 120.9 (C), 117.6 (CH), 110.8 (CH), 47.6 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 339 (M⁺+2, 97), 337 (M⁺, 100), 169 (60), 167 (58)

EI-HRMS calcd. for C₁₉H₁₆BrN, 337.0466; found, 337.0469

Methyl 4-((4-bromobenzyl)amino)benzoate (5j)

The general procedure was followed using methyl 4-nitrobenzoate (**1o**) (91 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (446 mg, 1.2 mmol) and phenylsilane (27 mg, 0.25 mmol) at 80°C during 2 h. Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **5j** (93 mg, 58%) as a yellowish solid.

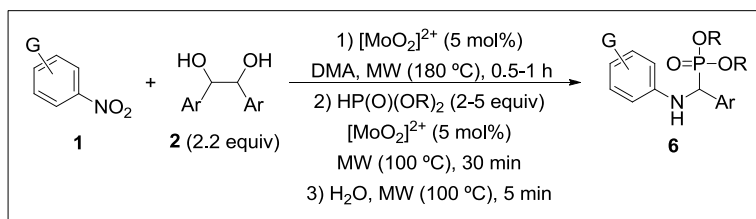
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 4.63 (br s, 1H, NH), 4.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 167.3 (C), 151.6 (C), 137.6 (C), 131.9 (2 \times CH), 131.6 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 121.3 (C), 118.9 (C), 111.8 (2 \times CH), 51.7 (CH_3), 47.1 (CH_2)

EI-LRMS m/z (%): 321 ($\text{M}^+ + 2$, 50), 319 (M^+ , 56), 171 (98), 169 (100)

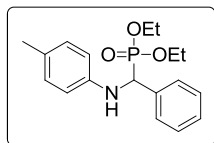
EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$, 319.0208; found, 319.0273

1.C Synthesis of α -Aminophosphonates (**6a-j**). General procedure



In a 10 mL reaction vessel, the corresponding nitroarene **1** (0.5 mmol), anhydrous DMA (1 mL) and the corresponding 1,2-diol **2** (1.2 mmol, 2.4 equiv) were added. Then, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (9 mg, 5 mol%) was added and the vessel was sealed with a septum. The reaction mixture was stirred for 0.5–1 h at 180 °C with microwave heating (150 W) in a screw-cap sealed tube. After the nitroarene **1** was consumed and the imine was formed (monitored by GC/MS), the corresponding dialkyl phosphite (1–2.5 mmol, 2–5 equiv) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (9 mg, 5 mol%) were added. The mixture was stirred for 30–45 min at 100 °C with microwave heating (150 W) in the screw-cap sealed tube (monitored by GC/MS). Then, water (3 mL) was added to the reaction mixture and it was stirred for 5 min at 100 °C with microwave heating (150 W) in the screw-cap sealed tube. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with Et_2O (30 mL), and washed with 0.3 M aqueous NaOH (3 \times 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc) to afford the corresponding compounds **6**. The spectral data of known compounds were found to be in good agreement with those previously reported.

Diethyl (phenyl(*p*-tolylamino)methyl)phosphonate (**6a**)



The general procedure was followed using 1-methyl-4-nitrobenzene (**1b**) (69 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (207 mg, 1.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc , 1/1) yielded **6a** (108 mg, 65%) as a white

solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.39–7.17 (m, 3H, ArH), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 4.75 (dd, J = 26.3 and 7.7 Hz, 1H, CH), 4.73 (br s, 1H, NH), 4.23–4.03 (m, 2H, CH_2), 4.02–3.86

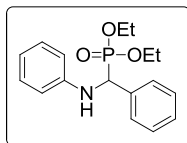
(m, 1H, CH₂), 3.79–3.59 (m, 1H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.0 (d, ³*J*_{C-P} = 15.1 Hz, C), 136.1 (d, ²*J*_{C-P} = 2.7 Hz, C), 129.7 (2 × CH), 128.6 (d, ⁴*J*_{C-P} = 2.7 Hz, 2 × CH), 127.9 (d, ⁵*J*_{C-P} = 3.2 Hz, CH), 127.9 (d, ³*J*_{C-P} = 5.4 Hz, 2 × CH), 127.6 (C), 114.0 (2 × CH), 63.3 (d, ²*J*_{C-P} = 6.8 Hz, CH₂), 63.3 (d, ²*J*_{C-P} = 6.8 Hz, CH₂), 56.3 (d, ¹*J*_{C-P} = 150.5 Hz, CH), 16.5 (d, ³*J*_{C-P} = 5.8 Hz, CH₃), 16.3 (d, ³*J*_{C-P} = 5.8 Hz, CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 333 (M⁺, 5), 196 (100), 194 (23), 91 (15)

EI-HRMS calcd. for C₁₈H₂₄NO₃P, 333.1494; found, 333.1494

Diethyl (phenyl(phenylamino)methyl)phosphonate (6b)



The general procedure was followed using nitrobenzene (**1b**) (62 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (138 mg, 1 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6b** (99 mg, 62%) as a white solid.

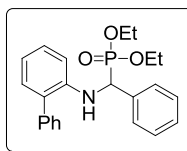
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52–7.44 (m, 2H, ArH), 7.39–7.22 (m, 3H, ArH), 7.10 (dd, *J* = 8.5 and 7.4 Hz, 2H, ArH), 6.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 6.60 (dd, *J* = 8.7 and 1.0 Hz, 2H, ArH), 4.85 (br s, 1H, NH), 4.77 (d, *J* = 24.6 Hz, 1H, CH), 4.23–4.02 (m, 2H, CH₂), 4.02–3.85 (m, 1H, CH₂), 3.77–3.58 (m, 1H, CH₂), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146.4 (d, ³*J*_{C-P} = 14.7 Hz, C), 136.0 (d, ²*J*_{C-P} = 2.9 Hz, C), 129.2 (2 × CH), 128.7 (d, ⁴*J*_{C-P} = 2.7 Hz, 2 × CH), 128.0 (d, ⁵*J*_{C-P} = 3.5 Hz, CH), 127.9 (d, ³*J*_{C-P} = 5.5 Hz, 2 × CH), 118.5 (CH), 113.9 (2 × CH), 63.4 (d, ²*J*_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂), 63.3 (d, ²*J*_{C-P} = 6.7 Hz, CH₂), 56.1 (d, ¹*J*_{C-P} = 150.4 Hz, CH), 16.5 (d, ³*J*_{C-P} = 5.8 Hz, CH₃), 16.3 (d, ³*J*_{C-P} = 5.8 Hz, CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 319 (M⁺, 6), 182 (100), 180 (27), 77 (19)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₂₂NO₃P, 319.1337; found, 319.1346

Diethyl (([1,1'-biphenyl]-2-ylamino)(phenyl)methyl)phosphonate (6c)



The general procedure was followed using 2-nitro-1,1'-biphenyl (**1c**) (100 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (345 mg, 2.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6c** (108 mg, 68%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.53–7.47 (m, 4H, ArH), 7.46–7.38 (m, 3H, ArH), 7.37–7.31 (m, 2H, ArH), 7.31–7.24 (m, 1H, ArH), 7.15–7.06 (m, 2H, ArH), 6.78 (td, *J* = 7.4 and 0.9 Hz, 1H, ArH), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 5.04 (dd, *J* = 10.8 and 7.2 Hz, 1H, NH), 4.77 (dd, *J* = 24.2 and 7.1 Hz, 1H, CH), 4.02–3.84 (m, 3H, CH₂), 3.80–3.66 (m, 1H, CH₂), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃)

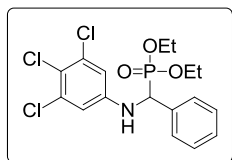
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.4 (d, ³*J*_{C-P} = 13.5 Hz, C), 139.1 (C), 135.9 (d, ²*J*_{C-P} = 2.9 Hz, C), 130.3 (CH), 129.3 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.7 (C),

128.6 (d, $^4J_{C-P} = 2.9$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 128.6 (CH), 127.9 (d, $^5J_{C-P} = 3.3$ Hz, CH), 127.8 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 127.6 (CH), 118.2 (CH), 111.8 (CH), 63.3 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH_2), 63.2 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH_2), 56.4 (d, $^1J_{C-P} = 149.6$ Hz, CH), 16.4 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3), 16.2 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 395 (M^+ , 5), 258 (100), 180 (52), 152 (14)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$, 395.1650; found, 395.1636

Diethyl (phenyl((3,4,5-trichlorophenyl)amino)methyl)phosphonate (6d)



The general procedure was followed using 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (**1i**) (113 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (276 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6d** (127 mg, 60%) as a white solid.

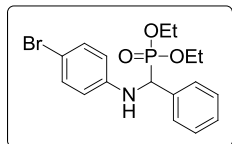
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.50–7.43 (m, 2H, ArH), 7.38–7.27 (m, 3H, ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 5.90 (at, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.67 (dd, $J = 24.3$ and 8.3 Hz, 1H, CH), 4.24–4.07 (m, 2H, CH_2), 3.99–3.84 (m, 1H, CH_2), 3.71–3.53 (m, 1H, CH_2), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.0 (d, $^3J_{C-P} = 15.1$ Hz, C), 134.9 (d, $^2J_{C-P} = 2.4$ Hz, C), 134.1 ($2 \times \text{C}$), 128.9 (d, $^4J_{C-P} = 2.6$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 128.5 (d, $^5J_{C-P} = 3.1$ Hz, CH), 127.9 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 119.3 (C), 113.9 ($2 \times \text{CH}$), 63.9 (d, $^2J_{C-P} = 7.1$ Hz, CH_2), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.1$ Hz, CH_2), 55.7 (d, $^1J_{C-P} = 152.8$ Hz, CH), 16.6 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3), 16.3 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 421 (M^+ , 4), 288 (28), 286 (89), 284 (100), 77 (19)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{P}$, 421.0168; found, 421.0161

Diethyl (((4-bromophenyl)amino)(phenyl)methyl)phosphonate (6e)



The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (207 mg, 1.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6e** (153 mg, 77%) as a white solid.

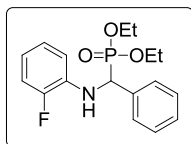
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.49–7.40 (m, 2H, ArH), 7.38–7.21 (m, 3H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 5.08 (at, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 4.71 (dd, $J = 24.2$ and 7.9 Hz, 1H, CH), 4.22–4.01 (m, 2H, CH_2), 3.98–3.84 (m, 1H, CH_2), 3.72–3.57 (m, 1H, CH_2), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.4 (d, $^3J_{C-P} = 15.1$ Hz, C), 135.4 (d, $^2J_{C-P} = 2.6$ Hz, C), 132.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 (d, $^4J_{C-P} = 2.5$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 128.2 (d, $^5J_{C-P} = 3.3$ Hz, CH), 127.9 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 115.6 ($2 \times \text{CH}$), 110.3 (C), 63.6 (d, $^2J_{C-P} = 7.1$ Hz, CH_2), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH_2), 56.1 (d, $^1J_{C-P} = 150.9$ Hz, CH), 16.5 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, CH_3), 16.3 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 399 ($M^+ + 2$, 3), 397 (M^+ , 3), 262 (83), 260 (100)

EI-HRMS calcd. for $C_{17}H_{21}BrNO_3P$, 397.0442; found, 397.0452

Diethyl (((2-fluorophenyl)amino)(phenyl)methyl)phosphonate (6f**)**



The general procedure was followed using 1-fluor-2-nitrobenzene (**1a**) (71 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (207 mg, 1.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6f** (118 mg, 70%) as a yellow oil.

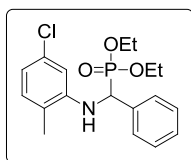
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, ArH), 7.39–7.19 (m, 3H, ArH), 6.96 (dd, $J = 11.6$ and 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 6.66–6.56 (m, 1H, ArH), 6.50 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 5.00 (at, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.76 (dd, $J = 23.9$ and 7.7 Hz, 1H, CH), 4.22–4.02 (m, 2H, CH_2), 4.02–3.90 (m, 1H, CH_2), 3.84–3.60 (m, 1H, CH_2), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 151.9 (d, $^1J_{C-F} = 239.5$ Hz, C), 135.5 (d, $^2J_{C-P} = 3.1$ Hz, C), 134.8 (dd, $^3J_{C-P} = 14.7$ Hz, $^2J_{C-F} = 11.6$ Hz, C), 128.7 (d, $^4J_{C-P} = 2.6$ Hz, 2 \times CH), 128.1 (d, $^5J_{C-P} = 3.2$ Hz, CH), 127.8 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, 2 \times CH), 124.4 (d, $^4J_{C-F} = 3.5$ Hz, CH), 118.0 (d, $^3J_{C-F} = 7.0$ Hz, CH), 114.7 (d, $^2J_{C-F} = 18.4$ Hz, CH), 113.5 (d, $^3J_{C-F} = 2.8$ Hz, CH), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 7.1$ Hz, CH_2), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 6.1$ Hz, CH_2), 55.8 (d, $^1J_{C-P} = 151.1$ Hz, CH), 16.5 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, CH_3), 16.3 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 337 (M^+ , 4), 200 (100), 122 (13)

EI-HRMS calcd. for $C_{11}H_{21}FNO_3P$, 337.1243; found, 337.1242

Diethyl (((5-chloro-2-methylphenyl)amino)(phenyl)methyl)phosphonate (6g**)**



The general procedure was followed using 4-chloro-1-methyl-2-nitrobenzene (**1 γ**) (86 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and diethyl phosphite (276 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6g** (143 mg, 78%) as a yellow oil.

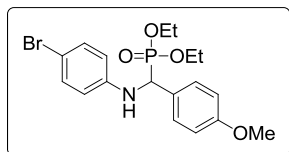
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.44 (dd, $J = 7.6$ and 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.37–7.21 (m, 3H, ArH), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.59 (dd, $J = 7.9$ and 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 4.74 (dd, $J = 25.6$ and 7.4 Hz, 1H, CH), 4.71 (dd, $J = 11.6$ and 4.4 Hz, 1H, NH), 4.20–3.99 (m, 2H, CH_2), 3.99–3.83 (m, 1H, CH_2), 3.74–3.57 (m, 1H, CH_2), 2.21 (s, 3H, CH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 145.3 (d, $^3J_{C-P} = 13.8$ Hz, C), 135.1 (d, $^2J_{C-P} = 3.0$ Hz, C), 132.3 (C), 131.0 (CH), 128.7 (d, $^4J_{C-P} = 2.7$ Hz, 2 \times CH), 128.1 (d, $^5J_{C-P} = 3.3$ Hz, CH), 127.6 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, 2 \times CH), 121.1 (d, $^4J_{C-P} = 0.7$ Hz, CH), 117.7 (CH), 111.2 (CH), 63.4 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH_2), 63.2 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH_2), 55.8 (d, $^1J_{C-P} = 150.3$ Hz, CH), 16.4 (d, $^3J_{C-P} = 5.9$ Hz, CH_3), 16.2 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 367 (M^+ , 5), 232 (32), 230 (100)

EI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{23}ClNO_3P$, 367.1104; found, 367.1106

Diethyl (((4-bromophenyl)amino)(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate (6h)



The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (**2e**) (302 mg, 1.1 mmol) and diethyl phosphite (207 mg, 1.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc,

1/1) yielded **6h** (141 mg, 66%) as a white solid.

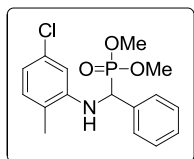
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.34 (dd, $J = 8.8$ and 2.3 Hz, 2H, ArH), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 4.82 (at, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 4.63 (dd, $J = 23.6$ and 7.7 Hz, 1H, CH), 4.19–4.00 (m, 2H, CH_2), 3.99–3.85 (m, 1H, CH_2), 3.77 (s, 3 H, CH_3), 3.73–3.59 (m, 1H, CH_2), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3)

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 159.5 (d, $^2J_{C-P} = 3.1$ Hz, C), 145.5 (d, $^3J_{C-P} = 15.1$ Hz, C), 132.0 (2 \times CH), 129.1 (d, $^3J_{C-P} = 5.5$ Hz, 2 \times CH), 127.2 (d, $^5J_{C-P} = 3.1$ Hz, CH), 115.6 (2 \times CH), 114.2 (d, $^4J_{C-P} = 2.5$ Hz, 2 \times CH), 110.2 (C), 63.5 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH_2), 63.3 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH_2), 55.4 (d, $^1J_{C-P} = 152.5$ Hz, CH), 55.4 (CH_3), 16.6 (d, $^3J_{C-P} = 5.8$ Hz, CH_3), 16.4 (d, $^3J_{C-P} = 5.7$ Hz, CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 429 ($M^+ + 2$, 3), 427 (M^+ , 3), 292 (76), 291 (34), 290 (100)

EI-HRMS calcd. for $C_{18}H_{23}BrNO_4P$, 427.0548; found, 427.0551

Dimethyl (((5-chloro-2-methylphenyl)amino)(phenyl)methyl)phosphonate (6i)



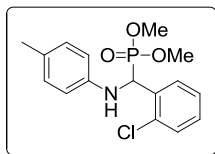
The general procedure was followed using 4-chloro-1-methyl-2-nitrobenzene (**1y**) (86 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (257 mg, 1.2 mmol) and dimethyl phosphite (275 mg, 2.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **6i** (105 mg, 62%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.49–7.40 (m, 2H, ArH), 7.39–7.22 (m, 3H, ArH), 6.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.75 (dd, $J = 8.0$ and 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 4.80 (dd, $J = 25.9$ and 7.4 Hz, 1H, CH), 4.78 (dd, $J = 10.0$ and 7.5 Hz, 1H, NH), 3.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H, CH_3), 3.47 (t, $J = 10.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3)

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 145.3 (d, $^3J_{C-P} = 14.5$ Hz, C), 135.2 (d, $^2J_{C-P} = 3.1$ Hz, C), 134.6 (C), 128.8 (d, $^4J_{C-P} = 2.8$ Hz, 2 \times CH), 128.2 (d, $^5J_{C-P} = 3.3$ Hz, CH), 127.6 (d, $^3J_{C-P} = 5.4$ Hz, 2 \times CH), 127.0 (CH), 120.8 (C), 119.2 (CH), 109.8 (CH), 55.9 (d, $^1J_{C-P} = 150.8$ Hz, CH), 53.9 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH_3), 53.8 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH_3), 13.7 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 339 (M^+ , 4), 232 (31), 230 (100)

EI-HRMS calcd. for $C_{16}H_{19}ClNO_3P$, 339.0791; found, 339.0793

Dimethyl ((2-chlorophenyl)(*p*-tolylamino)methyl)phosphonate (6j**)**

The general procedure was followed using 1-methyl-4-nitrobenzene (**1b**) (69 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(2-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (**2c**) (368 mg, 1.3 mmol) and dimethyl phosphite (275 mg, 2.5 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1.5) yielded **6j** (117 mg,

69%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.28–7.13 (m, 2H, ArH), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 5.42 (dd, $J = 24.7$ and 9.0 Hz, 1H, CH), 4.92 (at, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 3.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H, CH₃), 3.45 (t, $J = 10.6$ Hz, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.2 (d, $^3J_{C-P} = 15.3$ Hz, C), 134.0 (d, $^2J_{C-P} = 7.5$ Hz, C), 133.9 (d, $^3J_{C-P} = 1.5$ Hz, C), 129.8 (2 \times CH), 129.5 (d, $^4J_{C-P} = 2.3$ Hz, CH), 129.2 (d, $^3J_{C-P} = 3.1$ Hz, CH), 129.0 (d, $^5J_{C-P} = 4.2$ Hz, CH), 127.9 (C), 127.5 (d, $^4J_{C-P} = 3.1$ Hz, CH), 113.7 (2 \times CH), 54.0 (d, $^2J_{C-P} = 6.9$ Hz, CH₃), 53.8 (d, $^2J_{C-P} = 7.0$ Hz, CH₃), 51.4 (d, $^1J_{C-P} = 153.7$ Hz, CH), 20.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 339 (M⁺, 5), 232 (30), 230 (100)

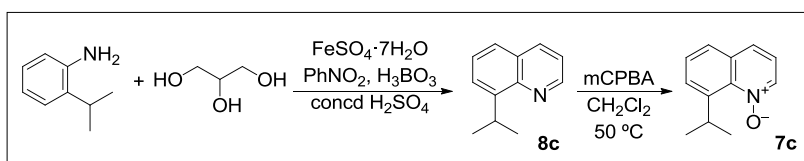
EI-HRMS calcd. for C₁₆H₁₉ClNO₃P, 339.0791; found, 339.0798

2. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed deoxygenation of N–O bonds with pinacol

2.A Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-heteroaromatic *N*-oxides **7** with pinacol (**2a**)

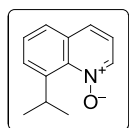
2.A.1 Synthesis of starting *N*-oxides **7c**, **7d**, **7g** y **7k**

a) Synthesis of *N*-oxide **7c**



To a stirred mixture of $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5 mmol, 0.12 equiv.), 2-isopropylaniline (41 mmol, 1.0 equiv.) and nitrobenzene (24.4 mmol, 0.6 equiv.) was added boric acid (41 mmol, 1.0 equiv.) and glycerol (160 mmol, 4.0 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was cooled to 0 °C and concentrated H_2SO_4 (135.3 mmol, 3.3 equiv.) was added slowly in a cool bath. The resulting mixture was then stirred at 150 °C for 20 h. After this time, the mixture was cooled to room temperature and was poured into ice water (20 mL). The mixture was adjusted to pH 10 with 50% NaOH. The resulting aqueous layer was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. This residue was directly employed in the next step without further purification. To a cooled (ca. 0 °C) solution of the crude 8-isopropylquinoline (**7c**) in dichloromethane (25 mL) was added *m*-chloroperbenzoic acid (1.5 equiv.) with efficient stirring in ca. 20 min and was then heated under reflux at 50 °C for 8 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was quenched by NaHCO_3 solution (20 mL). The organic layer was washed with brine (3 × 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue obtained was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 3/1) to afford 8-isopropylquinoline *N*-oxide (**7c**).

8-Isopropylquinoline *N*-oxide (**7c**)

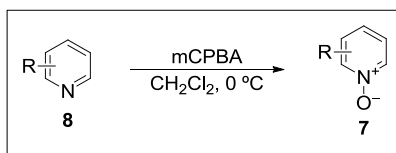


Brown oil, 43% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.39 (dd, $J = 6.0$ and 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.65–7.56 (m, 3H, ArH), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (dd, $J = 8.4$ and 6.1 Hz, 1H, ArH), 5.30 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3)

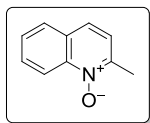
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 144.5 (C), 140.3 (C), 138.2 (CH), 132.5 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 120.3 (CH), 29.9 (CH), 24.9 (CH_3)
EI-LRMS m/z (%): 187 (M^+ , 12), 171 (32), 170 (100), 156 (58), 154 (78), 142 (26)

b) Synthesis of *N*-oxides **7d** y **7g**



To a cooled (ca. 0 °C) solution of the corresponding *N*-heterocycle (3 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added *m*-chloroperbenzoic acid (1.5 equiv.) with efficient stirring in ca. 30 min and was then warmed to room temperature for 2 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was quenched by sat. NaHCO_3 solution (20 mL). The organic layer was washed with 0.3 M aqueous NaOH (3×15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue obtained was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc , 3/1) to afford the corresponding *N*-oxide **7d,g**.

2-Methylquinoline *N*-oxide (**7d**)



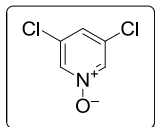
Brown solid, 43% yield, m.p.: 68–70 °C [lit. ²⁹⁵ 54–55 °C]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, *ArH*), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *ArH*), 7.69 (ddd, $J = 8.5$, 7.0 and 1.3 Hz, 1H, *ArH*), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, *ArH*), 7.53 (ddd, $J = 8.0$, 6.9 and 1.0 Hz, 1H, *ArH*), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, *ArH*), 2.67 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.8 (C), 141.5 (C), 130.3 (CH), 129.2 (C), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 125.2 (CH), 123.0 (CH), 119.5 (CH), 18.8 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 159 (M^+ , 71), 143 (100), 142 (94), 116 (26), 115 (56)

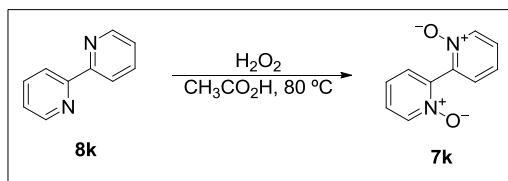
3,5-Dichloropyridine *N*-oxide (**7g**)



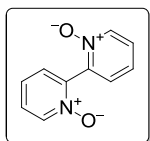
Brown solid, 63% yield

Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

²⁹⁵K. Okuma, J.-i. Seto, N. Nagahora, K. Shioji, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1372.

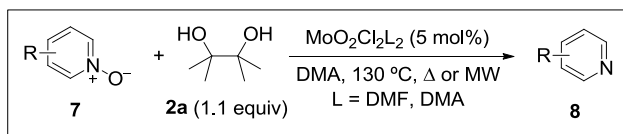
c) Synthesis of *N*-oxide **7k**

To a solution of 2,2'-bipyridine **8k** (937 mg, 6 mmol) in glacial acetic acid (10 mL) was added slowly a solution of 30% hydrogen peroxide (2.5 mL) with efficient stirring, keeping the temperature below 80 °C. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 8 h. The resulting solution was then cooled to room temperature, and a great amount of acetone (90 mL) was added to precipitate the product. The formed solid was collected by filtration and air-dried. The white solid obtained was purified by recrystallization in hot water to afford the desired *N,N'*-dioxide **7k**.

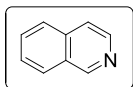
[2,2'-Bipyridine] 1,1'-dioxide (**7k**)

White solid, 83% yield

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.36–8.29 (m, 2H, ArH), 7.61 (dd, *J* = 7.7 and 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.53–7.46 (m, 2H, ArH), 7.42–7.36 (m, 2H, ArH)

2.A.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-heteroaromatic *N*-oxides **7** with pinacol (**2a**). General procedure

A solution of the corresponding *N*-heterocycle *N*-oxide **7** (0.5 mmol), pinacol (**2a**) (65 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.), MoO₂Cl₂L₂ (5 mol%, L = DMF, DMA) in dry DMA (1 mL) was stirred for 60–70 min at 130 °C (method A), or irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 130 °C for 30–40 min (method B). After completion of the reaction, determined by GC-MS or TLC, the crude mixture was cooled to room temperature, treated with 0.3 M aqueous NaOH (10 mL) and extracted with EtOAc or Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with 0.3 M aqueous NaOH (2 × 10 mL) and brine (10 mL) and then dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvents evaporated under reduced pressure. The corresponding *N*-heterocycles **8** were obtained in pure form without further purification. Most of the obtained *N*-heterocycles **8** are commercially available and, therefore, were identified by comparison of their spectra with those of commercial compounds.

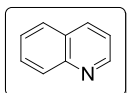
Isoquinoline (8a)

Yellowish solid, 95% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.23 (s, 1H, ArH), 8.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, ArH), 7.71–7.51 (m, 3H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.5 (CH), 142.9 (CH), 135.8 (C), 130.7 (CH), 128.7 (C), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 120.5 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 129 (M^+ , 100), 102 (25)

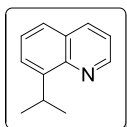
Quinoline (8b)

Yellowish solid, 83% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, ArH), 8.10 (s, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.4 (CH), 148.2 (C), 136.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (C), 128.3 (C), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 121.1 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 129 (M^+ , 100), 102 (19), 89 (24)

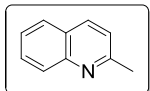
8-Isopropylquinoline (8c)

Yellowish solid, 83% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.95 (dd, $J = 4.2$ and 1.8 Hz, 1H ArH), 8.11 (dd, $J = 8.3$ and 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.66–7.59 (m, 2H, ArH), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, $J = 8.3$ and 4.2 Hz, 1H, ArH), 4.38 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 149.2 (CH), 147.4 (C), 146.2 (C), 136.5 (CH), 128.4 (C), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 120.8 (CH), 27.3 (CH), 23.6 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 171 (M^+ , 41), 170 (M^+-1 , 40), 156 (100), 154 (43), 143 (38), 129 (23)

2-Methylquinoline (8d)

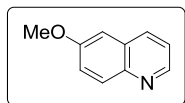
Brown oil, 81% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.04–7.94 (m, 2H, ArH), 7.72 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.64 (at, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.43 (at, 1H, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 2.71 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159.0 (C), 147.9 (C), 136.2 (CH), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 126.5 (C), 125.7 (CH), 122.0 (CH), 25.4 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 143 (M^+ , 100), 128 (16), 115 (18)

6-Methoxyquinoline (8e)



Brown oil, 93% yield

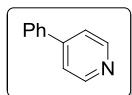
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.73 (dd, 1H, $J = 4.3$ and 1.6 Hz, ArH), 7.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.97 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, ArH), 7.37–7.25 (m, 2H, ArH), 7.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, ArH),

3.87 (s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.7 (C), 148.0 (CH), 144.4 (C), 134.8 (CH), 130.9 (CH), 129.3 (C), 122.3 (CH), 121.4 (CH), 105.1 (CH), 55.5 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 159 (M^+ , 100), 116 (82)

4-Phenylpyridine (8f)



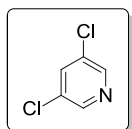
White solid, 85% yield, m.p.: 70–74 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, ArH), 7.64–7.58 (m, 2H, ArH), 7.54–7.37 (m, 5H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.3 (2 \times CH), 148.3 (C), 138.1 (C), 129.1 (2 \times CH), 129.1 (CH), 127.0 (2 \times CH), 121.7 (2 \times CH)

EI-LRMS m/z (%): 155 (M^+ , 100), 154 (M^+-1 , 28)

3,5-Dichloropyridine (8g)



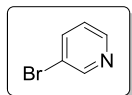
White solid, 95% yield, m.p.: 65–69 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, ArH), 7.69 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.8 (2 \times CH), 135.7 (CH), 132.3 (2 \times C)

EI-LRMS m/z (%): 149 (M^++2 , 65), 147 (M^+ , 100), 112 (47), 85 (18)

3-Bromopyridine (8h)



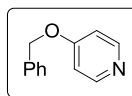
Brown oil, 94% yield, m.p.: 65–69 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, ArH), 7.69 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 146.8 (2 \times CH), 135.7 (CH), 132.3 (2 \times C)

EI-LRMS m/z (%): 149 (M^++2 , 65), 147 (M^+ , 100), 112 (47), 85 (18)

4-(Benzyloxy)pyridine (8i)



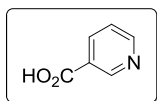
Yellowish solid, 87% yield, m.p.: 75–77 °C [lit.²⁹⁶ 79 °C]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.43 (s, 2H, ArH), 7.51–7.28 (m, 5H, ArH), 6.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, ArH), 5.09 (s, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 164.7 (C), 151.2 (2 \times CH), 135.7 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 128.5 (CH), 127.6 (2 \times CH), 110.7 (C), 69.8 (CH_2)

EI-LRMS m/z (%): 185 (M^+ , 26), 91 (100)

²⁹⁶C. J. Cavallito, T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1166.

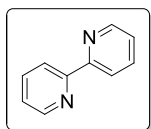
Nicotinic acid (8j)

White solid, 84% yield, m.p.: 237–240 °C [lit.²⁹⁷ 238–239 °C]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13.29 (br s, 1H, COOH), 9.04 (s, 1H ArH), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, ArH), 8.23 (dd, *J* = 7.9 and 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.53–7.45 (m, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 166.4 (C), 153.3 (CH), 150.3 (CH), 137.1 (CH), 126.7 (C), 123.9 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 123 (M⁺, 100), 106 (33), 105 (49), 78 (45), 51(29)

2,2'-Bipyridine (8k)

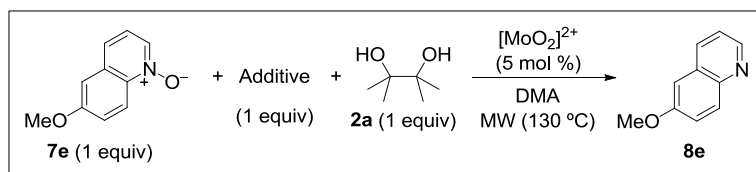
Off-white solid, 87% yield, m.p.: 72–75 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.71–8.60 (m, 2H, ArH), 8.36 (dt, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, 2H, ArH), 7.77 (td, *J* = 7.8 and 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.26 (ddd, *J* = 7.5, 4.8 and 1.1 Hz, 2H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.2 (2 × C), 149.2 (2 × CH), 137.0 (2 × CH), 123.8 (2 × CH), 121.1 (2 × CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 156 (M⁺, 100), 155 (M⁺-1, 51), 128 (24)

2.A.3 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed deoxygenation of 6-Methoxyquinoline *N*-Oxide (7e) with pinacol (2a) in the presence of additives sensitive towards reduction

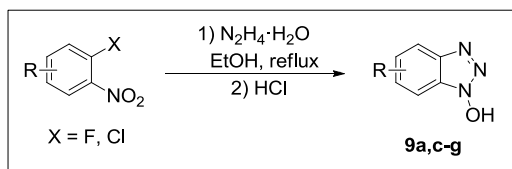


A solution of the corresponding additive (0.5 mmol, 1 equiv.), 6-methoxyquinoline *N*-oxide (0.5 mmol, 1 equiv.), pinacol (**2a**) (59 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol%) in dry DMA (1 mL) was irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 130 °C for 40 min. After completion of the reaction, determined by GC-MS or TLC, the crude mixture was cooled to room temperature, treated with 0.3 M aqueous NaOH (15 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvents evaporated under reduced pressure. The obtained mixture was analysed by NMR.

²⁹⁷E. Fukuda, Y. Takahashi, N. Hirasawa, O. Sugimoto, K. Tanji, *Heterocycles* **2004**, 77(2), 1163.

2.B Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-hydroxybenzotriazoles (**9**) with pinacol (**2a**)

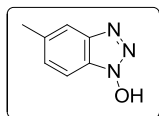
2.B.1 Synthesis of starting *N*-hydroxybenzotriazoles **9a,c-g**



1-Hydroxy-1*H*-benzotriazoles **9a,c-g** were prepared by the reaction of the corresponding *ortho*-halonitroarene with hydrazine hydrate according to a modified procedure of earlier reported methods.²¹⁰

To a stirred solution of the corresponding *ortho*-halonitroarene (4.5 mmol) in EtOH (10 mL) was added dropwise hydrazine hydrate (4.2 mL, 45 mmol, 10 equiv.). After completion of addition, the mixture was stirred under reflux for 36 h (bath temperature 85 °C), and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 50 mL of cold water and acidified with concentrated HCl to precipitate the product. The precipitated product was isolated by filtration and washed with cold water. Drying under high vacuum at 40 °C gave the desired 1-hydroxy-1*H*-benzotriazoles (**9**), which were used directly without any further purification. The characterization data of all 1-hydroxy-1*H*-benzotriazoles have been previously reported, except for the compound **9f**.

5-Methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (**9a**)



White solid, 76% yield, m.p.: 183–185 °C [lit.^{210a} 183–184 °C], prepared from 2-chloro-4-methyl-1-nitrobenzene

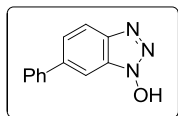
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7.70 (s, 1H, Ar*H*), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 2.41 (s, 3H,

CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 143.3 (C), 134.4 (C), 129.4 (CH), 126.5 (C), 117.7 (CH), 109.4 (CH), 21.1 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 136 (M⁺-13, 33), 78 (100), 53 (43), 51 (34)

6-Phenyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (**9c**)

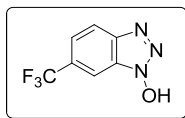


Off-white solid, 93% yield, m.p.: 193 °C (decomp), prepared from 4-fluoro-3-nitro-1,1'-biphenyl²⁰⁹

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 9.82 (br s, 1H, OH), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.86 (s, 1H, Ar*H*), 7.71 (d, *J* = 7.9

Hz, 2H, Ar*H*), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar*H*)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 142.5 (C), 139.7 (C), 139.6 (C), 129.2 (CH), 128.8 (C), 1228.2 (CH), 127.5 (CH), 124.5 (CH), 119.7 (CH), 107.2 (CH)

6-(Trifluoromethyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (9d)

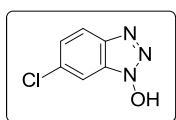
White solid, 68% yield, m.p.: 144–146 °C, prepared from 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 12.72 (br s, 1H, OH), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 8.13 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, ArH),

7.64 (dd, $J = 8.8$ and 1.4 Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 144.1 (C), 127.65.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz, C), 127.2 (C), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz, C), 121.0 (CH), 120.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, CH), 108.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz, CH)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_7\text{H}_4\text{FN}_3\text{O}$, 203.0306; found, 203.0297

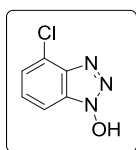
6-Chloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (9e)

White solid, 79% yield, m.p.: 199 °C (decomp), prepared from 1,4-dichloro-2-nitrobenzene

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 13.68 (br s, 1H, OH), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.38 (d, $J = 8.9$

Hz, 1H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 141.6 (C), 132.5 (C), 128.4 (C), 125.4 (CH), 121.0 (CH), 109.3 (CH)

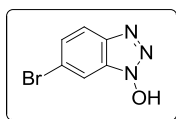
4-Chloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (9f)

White solid, 82% yield, m.p.: 171–173 °C, prepared from 1,2-dichloro-3-nitrobenzene

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 7.69 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, ArH), 7.52–7.44 (m, 2H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 140.2 (C), 129.4 (C), 128.2 (CH), 124.2 (CH), 123.4 (C), 109.0 (CH)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$, 169.0043; found, 169.0044

6-Bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (9g)

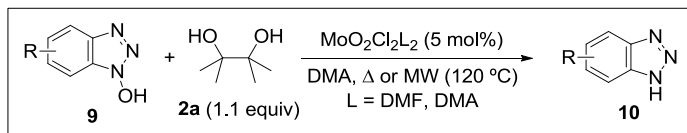
Greyish white solid, 83% yield, m.p.: 201 °C (decomp), prepared from 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 13.78 (br s, 1H, OH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, $J = 8.9$

Hz, 1H, ArH)

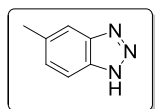
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 141.8 (C), 128.9 (C), 127.9 (CH), 121.2 (CH), 120.7 (C), 112.3 (CH)

2.B.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-hydroxybenzotriazoles (**9**) with pinacol (**2a**). General procedure



A solution of the corresponding 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole (0.5 mmol), pinacol (**2a**) (65 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.), MoO₂Cl₂L₂ (L = DMF, DMA) (20 mol% for method A or 5 mol% for method B) in dry DMA (0.5 mL) was stirred for 1 h at 120 °C (method A), or irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 120 °C for 15 min (method B). After completion of the reaction, crude material was purified by flash chromatography on a silica gel column by elution with 50% ethyl acetate in *n*-hexane to afford the corresponding 1*H*-benzotriazoles **10a-g**. The characterization data of all products have been previously reported, except for the compound **10f**.

5(6)-Methyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (**10a**)



White solid, 81% yield, m.p.: 80–83 °C

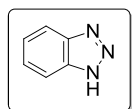
R_f = 0.35 (SiO₂/*n*-hexane/EtOAc, 1/1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 15.53 (br s, 1H, NH), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H, ArH), 2.41 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 138.8 (C), 138.1 (C), 135.7 (C), 127.2 (CH), 115.4 (CH), 113.0 (CH), 21.3 (CH₃)

1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazole (**10b**)



White solid, 82% yield, m.p.: 98–101 °C

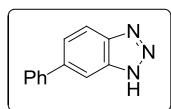
R_f = 0.33 (SiO₂/*n*-hexane/EtOAc, 1/1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 11.41 (br s, 1H, NH), 7.88 (dd, *J* = 3.1 and 6.3 Hz, 2H, ArH), 7.40 (dd, *J* = 3.1 and

6.3 Hz, 2H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 138.8 (2 × C), 125.5 (2 × CH), 115.0 (2 × CH)

5(6)-Phenyl-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (**10c**)



White solid, 89% yield, m.p.: 148–149 °C

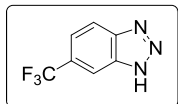
R_f = 0.29 (SiO₂/*n*-hexane/EtOAc, 1.5/1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 15.83 (br s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H, ArH), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.75–7.68 (m, 3H,

ArH), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 140.3 (C), 139.4 (C), 138.8 (C), 138.4 (C), 129.2 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 \times CH), 125.4 (CH), 115.8 (CH), 112.4 (CH)

5(6)-(Trifluoromethyl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10d)



White solid, 75% yield, m.p.: 107–109 °C

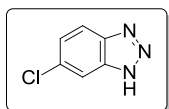
R_f = 0.28 (SiO_2/n -hexane/EtOAc, 1.5/1)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 8.37 (s, 1H, Ar*H*), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 139.9 (C), 138.5 (C), 124.5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.3 Hz, C), 125.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32.1 Hz, C), 122.4 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.1 Hz, CH), 115.5 (CH), 114.8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.1 Hz, CH)

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): -63.1

5(6)-Chloro-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10e)



White solid, 90% yield, m.p.: 129–131 °C

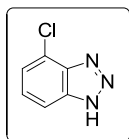
R_f = 0.39 (SiO_2/n -hexane/EtOAc, 1/1)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 8.57 (br s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, Ar*H*), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.37 (dd, J = 8.8 and 1.7 Hz, 1H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 139.2 (C), 138.0 (C), 130.4 (C), 126.1 (CH), 116.9 (CH), 114.3 (CH)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$, 153.0094; found, 153.0099

4(7)-Chloro-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10f)



White solid, 88% yield, m.p.: 168.5–169.5 °C

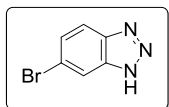
R_f = 0.43 (SiO_2/n -hexane/EtOAc, 1/1)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 16.10 (br s, 1H, NH), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 7.50–7.35 (m, 2H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 138.9 (C), 138.3 (C), 127.1 (CH), 124.6 (CH), 120.7 (C), 113.0 (CH)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$, 153.0094; found, 153.0092

5(6)-Bromo-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazole (10g)



White solid, 92% yield, m.p.: 127–129 °C

R_f = 0.29 (SiO_2/n -hexane/EtOAc, 1.25/1)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 15.81 (br s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, Ar*H*), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.51 (d, J = 8.8

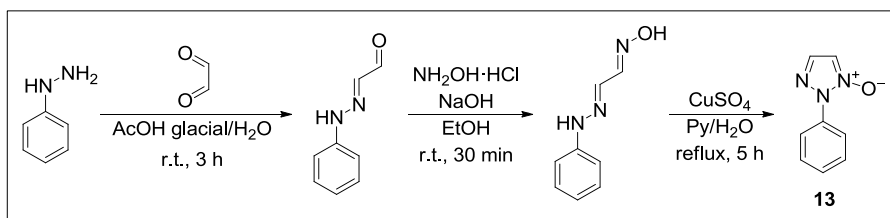
Hz, 1H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + 1 drop TFA-*d*), δ (ppm): 140.0 (C), 138.0 (C), 128.5 (CH), 118.4 (C), 117.5 (CH), 117.0 (CH)

2.C Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of other compounds bearing $^+N-O^-$ and $N-OH$ bonds with pinacol (2a)

2.C.1 Synthesis of starting materials

a) Synthesis of compound 13



2-Phenyl-2H-1,2,3-triazole 1-oxide **13** was prepared according to known procedure.²¹⁷

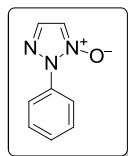
2-Phenyl-2H-1,2,3-triazole 1-oxide (**13**)

Brownish solid, 61% yield, m.p.: 59–61 °C [lit.²¹⁷ 60–61 °C]

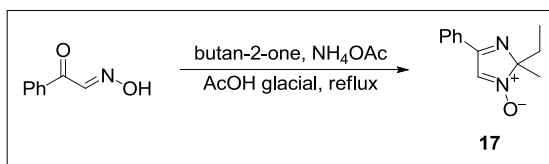
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.92–7.89 (m, 1H, ArH), 7.89–7.86 (m, 1H, ArH), 7.67 (d, J = 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.55–7.40 (m, 5H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 134.8 (C), 133.0 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (2 × CH), 123.3 (2 × CH), 117.3 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 161 (M⁺, 47), 145 (92), 91 (100), 77 (58), 64 (23), 51 (27)



b) Synthesis of compound 17

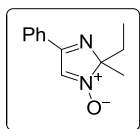


Compound **17** was prepared according to a modified procedure of a reported method.²¹⁸

A mixture of (*E*)-2-oxo-2-phenylacetaldehyde oxime (10 mmol), butan-2-one (120 mmol), NH₄OAc (60 mmol) and glacial acetic acid (120 mmol) was stirred under reflux for 2 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and water (100 mL) was added. The resulting aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then added over *n*-hexane and was stirred under reflux for 30 min. The

solution obtained was filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired compound **17**.

2-Ethyl-2-methyl-4-phenyl-2H-imidazole 1-oxide (**17**)



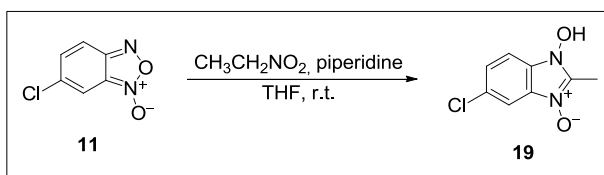
Reddish brown oil, 85% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.90–7.84 (m, 2H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.56–7.44 (m, 3H, ArH), 2.16 (dq, $J = 14.6$ and 7.3 Hz, 1H, CH), 2.01 (dq, $J = 14.6$ and 7.3 Hz, 1H, CH), 1.61 (s, 3H, CH_3), 0.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.5 (C), 132.0 (CH), 131.0 (C), 129.1 (2 \times CH), 127.2 (2 \times CH), 126.5 (CH), 104.8 (C), 30.6 (CH_2), 23.9 (CH_3), 7.0 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 202 (M^+ , 83), 159 (29), 144 (57), 104 (100)

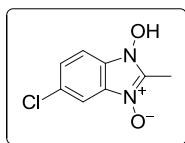
c) Synthesis of compound **19**



Compound **19** was prepared according to a modified procedure of a reported method.²¹⁹

To a stirred solution of 5-chlorobenzofurazan 3-oxide (5.4 mmol) in THF (15 mL) was added nitroethane (6.48 mmol, 1.2 equiv.) and piperidine (6.48 mol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred for 12 h at room temperature. Then, the precipitated product was collected by filtration and washed with methanol to afford the desired compound **19**.

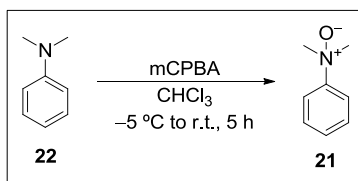
5-Chloro-1-hydroxy-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole 3-oxide (**19**)



Greyish white solid, 43% yield, m.p.: 218–220 °C (decomp) [lit.²¹⁹ 212.7 °C (decomp)]

It was not possible to acquire NMR spectra due to the insolubility of the compound in the assayed solvents (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$ and D_2O).

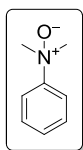
d) Synthesis of compound **21**



Compound **21** was prepared according to a modified procedure of a reported method.²²⁰

N,N-Dimethylaniline (10 mmol) was dissolved in CHCl₃. To this solution was added slowly *m*-chloroperbenzoic acid (77.7%, 2.23 g, 10 mmol) at -5 °C. The resulting mixture was warmed to and stirred at room temperature for 5 h. Then the solvent was evaporated and the residue was dissolved in 100 mL of water and washed with Et₂O (3 × 30 mL). The aqueous layer was concentrated under vacuum and the remaining solid was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL). The solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the compound **21**.

***N,N*-Dimethylaniline *N*-oxide (**21**)**

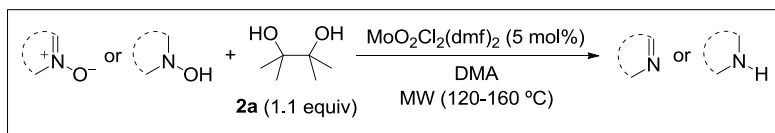


Off-white solid, 87% yield, m.p.: 68–70 °C [lit.²²⁰ 66–69 °C]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.47–7.32 (m, 3H, ArH), 3.56 (s, 6H, CH₃)

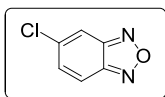
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.3 (C), 128.9 (2 × CH), 128.7 (CH), 119.6 (2 × CH), 62.9 (2 × CH₃)

2.C.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of other compounds bearing ⁺N–O⁻ and N–OH bonds with pinacol (2a**). General procedure**



A solution of the corresponding substrate (0,5 mmol), pinacol (**2a**) (65 mg, 0,55 mmol), MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol%) in dry DMA (1 mL) was irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 120–160 °C for 20–60 min with stirring. After completion of the reaction, determined by GC-MS or TLC, the crude mixture was cooled to room temperature, treated with 0.3 M aqueous NaOH (10 mL) and extracted with EtOAc or Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with 0.3 M aqueous NaOH (2 × 10 mL) and brine (10 mL) and then dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvents evaporated under reduced pressure. The corresponding products were obtained in pure form without further purification.

5-Chlorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazole (12**)**



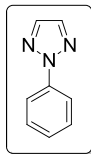
Brown oil, 71% yield, reaction carried out at 120 °C for 25 min, isolated with 5% of 4-chloro-2-nitroaniline and 12% of 5-chloro-2-nitroaniline

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.85 (dd, *J* = 1.6 and 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.82 (dd, *J* = 9.4 and 0.8 Hz, 1H, ArH), 7.35 (dd, *J* = 9.4 and 1.7 Hz, 1H, ArH)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 149.3 (C), 147.8 (C), 137.9 (C), 133.7 (CH), 117.9 (CH), 114.9 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 156 ($\text{M}^+ + 2$, 25), 154 (M^+ , 83), 126 (32), 124 (100)

2-Phenyl-2H-1,2,3-triazole (14)



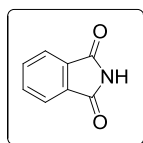
Brownish oil, 81% yield, reaction carried out at 120 °C for 30 min

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.14–8.05 (m, 2H, ArH), 7.81 (s, 2H, ArH), 7.52–7.45 (m, 2H, ArH), 7.38–7.32 (m, 1H, ArH)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 140.0 (C), 135.6 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 (CH), 119.0 ($2 \times \text{CH}$)

EI-LRMS m/z (%): 145 (M^+ , 100), 91 (81), 64 (19)

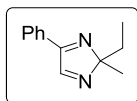
Isoindoline-1,3-dione (16)



Brown oil, 76% yield, reaction carried out at 130 °C for 20 min

Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

2-Ethyl-2-methyl-4-phenyl-2H-imidazole (18)



Brownish oil, 74% yield, reaction carried out at 130 °C for 30 min

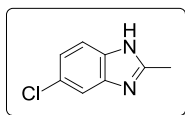
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.37 (s, 1H, ArH), 8.01–7.93 (m, 2H, ArH), 7.49–7.43 (m, 3H, ArH), 2.06 (qd, $J = 7.4$ and 1.5 Hz, 2H, CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3), 0.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 163.8 (C), 154.4 (CH), 131.3 (C), 131.3 (CH), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 108.1 (C), 30.6 (CH_2), 22.4 (CH_3), 8.3 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 186 (M^+ , 21), 159 (100), 144 (50), 104 (96), 83 (43), 55 (25)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$, 186.1157; found, 186.1153

5(6)-Chloro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole (20)



Brown oil, 95% yield, reaction carried out at 130 °C for 50 min,

obtained by treatment of 5-chloro-1-hydroxy-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole 3-oxide (19) with 2.2 equiv of pinacol (2a)

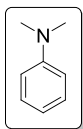
(1.1 mmol), reaction carried out employing $\text{DMF-}d_7$ as solvent

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$), δ (ppm): 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H ArH), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (dd, $J = 8.5$ and 2.0 Hz, 1H, ArH), 5.98 (br s, 1H, NH), 2.58 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$), δ (ppm): 153.7 (C), 140.6 (C), 137.9 (C), 126.5 (C), 121.9 (CH), 115.6 (CH), 114.7 (CH), 14.4 (CH_3)

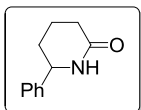
EI-LRMS m/z (%): 168 (M^+ , 31), 167 ($\text{M}^+ - 1$, 25), 166 (100), 165 (45), 131 (20)

***N,N*-Dimethylaniline (22)**



Brownish oil, 71% yield, reaction carried out at 130 °C for 30 min
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.35–7.27 (m, 2H, *ArH*), 6.84–6.75 (m, 3H, *ArH*), 2.98 (s, 6H, CH_3)
 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.7 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 116.7 (CH), 112.8 ($2 \times \text{CH}$), 40.7 ($2 \times \text{CH}_3$)
EI-LRMS m/z (%): 121 (M^+ , 74), 120 (100), 104 (14), 77 (21)

6-Phenylpiperidin-2-one (24)

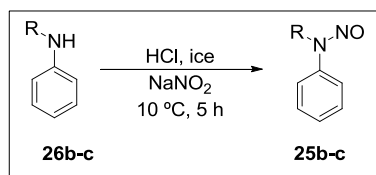


Brownish oil, 69% yield, reaction carried out at 160 °C for 60 min
 Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

2.D Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-nitroso compounds 25 with pinacol (2a)

2.D.1 Synthesis of *N*-nitroso compounds 25

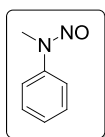
a) Synthesis of *N*-nitroso compounds 25b-c



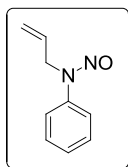
N-nitroso compounds **25b-c** were prepared according to a reported method.²²³

To a stirred mixture of the corresponding aniline **26b-c** (10 mmol) in ice (2 g) was added slowly concentrated HCl (0.8 mL, 48 mmol). After completion of addition, the mixture was stirred vigorously, and the temperature was maintained at 10 °C or below by the addition of additional ice as required. To this mixture was added an aqueous solution (2.5 mL) of NaNO_2 (700 mg, 10 mmol) over the course of 5 to 10 min and the mixture was stirred under for 1 h. The resulting mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The corresponding *N*-nitroso compounds **25b-c** were obtained in pure form without further purification.

***N*-Methyl-*N*-phenylnitrous amide (25b)**

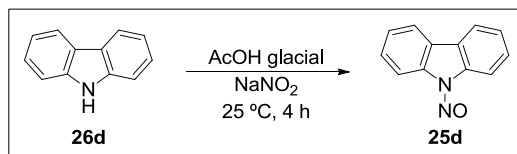


Yellowish oil, 87% yield
 Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

***N*-Allyl-*N*-phenylnitrous amide (25c)**

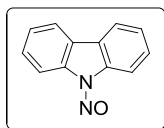
Brownish oil, 89% yield

Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

b) Synthesis of *N*-nitroso compounds 25d

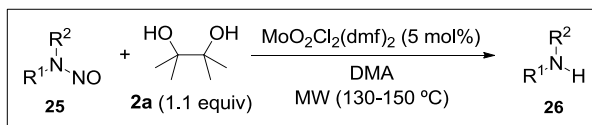
N-Nitroso compound **25d** was prepared according to a reported method.²³⁰

To a stirred solution of carbazole **26d** (5 mmol) in glacial acetic acid (20 mL) was added dropwise an aqueous solution (1.5 mL) of NaNO₂ (420 mg, 6.4 mmol) at 20 °C. After completion of addition, the mixture was stirred for 1 h at room temperature. After the reaction was completed, the mixture was diluted with H₂O (50 mL). The formed precipitate was filtered, washed with water and dried, giving the desired product **25d**. The *N*-nitroso compound **25d** was obtained in pure form without further purification.

9-Nitroso-9*H*-carbazole (25d)

Yellowish solid, 93% yield, m.p.: 79–81 °C [lit.²³⁰ 75–77 °C].

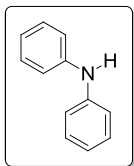
Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

2.D.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reduction of *N*-nitroso compounds 25 with pinacol (2a). General procedure

A solution of the corresponding *N*-nitroso compound **25** (0.5 mmol), pinacol (**2a**) (65 mg, 0.55 mmol), MoO₂Cl₂(dmf)₂ (5 mol%) in dry DMA (1 mL) was stirred and irradiated in a 10 mL sealed vessel in the microwave cavity at 130–150 °C for 50 min. After completion of the reaction, determined by GC-MS or TLC, the crude mixture was cooled to room temperature, treated with 0.3 M NaOH (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and

dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvents evaporated under reduced pressure. The corresponding amines **26** were obtained in pure form without further purification. The amines obtained are commercially available and, therefore, were identified by comparison of their spectra with those of commercial compounds.

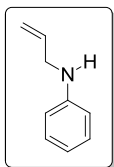
Diphenylamine (26a)



Yellowish oil, 92% yield

Spectroscopic data are in agreement with those reported by commercial sources

N-Allylaniline (26c)



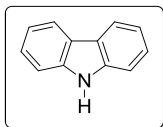
Yellowish oil, 85% yield

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.27–7.18 (m, 2H, ArH), 6.79–6.72 (m, 1H, ArH), 6.69–6.63 (m, 2H, ArH), 5.99 (ddd, $J = 14.5, 10.5$ and 5.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.37–5.28 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.24–5.17 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 3.80 (dt, $J = 5.3$ and 1.6 Hz, 2H, CH_2), 3.69 (br s, 1H,

NH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148.08 (C), 135.48 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 129.23 ($2 \times \text{CH}$), 117.52 (CH), 116.22 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 113.00 ($2 \times \text{CH}$), 46.56 (CH_2)

9*H*-Carbazole (26d)



Yellowish oil, 89% yield, m.p.: 243–245 °C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 11.29 (br s, 1H, NH), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.52 (dd, $J = 8.7$ and 0.4 Hz, 2H, ArH), 7.44–7.33 (m, 2H, ArH), 7.22–7.08 (m, 2H, ArH)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 139.75 ($2 \times \text{C}$), 125.52 ($2 \times \text{CH}$), 122.43 ($2 \times \text{C}$), 120.17 ($2 \times \text{CH}$), 118.51 ($2 \times \text{CH}$), 110.96 ($2 \times \text{CH}$)

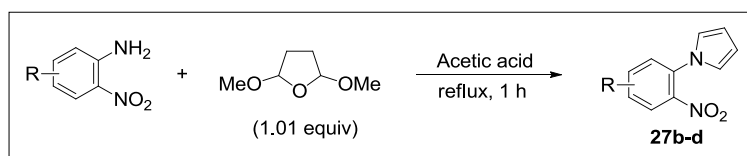
EI-LRMS m/z (%): 167 (M^+ , 100)

3. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of *N*-heterocycles from nitroarenes and glycols

3.A Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of nitrogenated polyheterocycles

3.A.1 Synthesis of starting materials

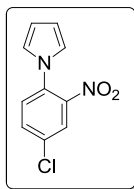
a) Synthesis of 2-nitrophenyl-1*H*-pyrroles **27b-d**



2-Nitrophenyl-1*H*-pyrroles **27b-d** were prepared by the reaction of the corresponding 2-nitroaniline with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran according to a modified procedure of a reported methods.²⁴⁶

General procedure: To a stirred solution of the corresponding 2-nitroaniline (35 mmol) in acetic acid (50 mL) was added 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (4.64 g, 35.1 mmol). After completion of the addition the mixture was stirred under reflux for 1 h (bath temperature 125 °C). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and poured into water (150 mL). The formed precipitate was filtered, washed with water and dissolved in Et₂O (75 mL). The solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford a solid which was recrystallized from *n*-hexane to give the desired products **27b-d**.

1-(4-Chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27b**)



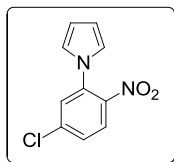
Red solid, 81% yield, m.p.: 49–51 °C [lit.^{245a} 57 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.63 (dd, *J* = 8.6 and 2.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar*H*), 6.77 (at, *J* = 2.2 Hz, 2H, Ar*H*), 6.37 (at, *J* = 2.2 Hz, 2H, Ar*H*)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 145.3 (C), 133.4 (CH), 133.3 (C), 132.9 (C), 129.0 (CH), 125.1 (CH), 121.4 (CH), 111.5 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 222 (M⁺, 51), 205 (100), 177 (66), 165 (37), 152 (42), 114 (36)

1-(5-Chloro-2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (27c)



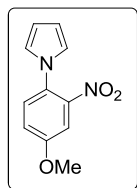
Orange solid, 78% yield, m.p.: 76–78 °C [lit.^{245b} 73 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd, J = 8.6 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.78 (at, J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.38 (at, J = 2.2 Hz, 2H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 143.4 (C), 139.3 (C), 135.4 (C), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 121.3 (CH), 111.7 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 222 (M⁺, 28), 205 (100), 177 (59), 152 (51), 114 (38), 75 (39)

1-(4-Methoxy-2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (27d)



Orange solid, 76% yield, m.p.: 77–79 °C [lit.^{245b} 57 °C].

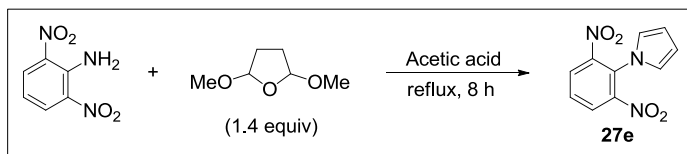
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H, ArH), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.17 (dd, J = 8.0 and 3.0 Hz, 1H, ArH), 6.75 (at, J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.33 (at, J = 2.2 Hz, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.7 (C), 146.1 (C), 129.5 (CH), 127.3 (C), 121.9 (CH), 119.3 (CH), 110.4 (CH), 109.6 (CH),

56.3 (CH₃)

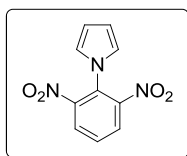
EI-LRMS m/z (%): 218 (M⁺, 38), 201 (100), 188 (29), 173 (39), 158 (29), 117 (31)

b) Synthesis of 1-(2,6-dinitrophenyl)-1H-pyrrole 27e



1-(2,6-Dinitrophenyl)-1H-pyrrole (**27e**) was prepared by the reaction of 2,6-dinitroaniline with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran according to a modified procedure of a reported method.²⁴⁶

Procedure: To a stirred solution of 2,6-dinitroaniline (3.20 g, 17.5 mmol) in acetic acid (25 mL) was added 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (3.30 g, 25 mmol). After completion of addition, the mixture was stirred under reflux for 8 h (bath temperature 125 °C). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and poured into water (75 mL). The formed precipitate was filtered, washed with water and dried in vacuum. The solid obtained was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) and recrystallization from *n*-hexane to afford 1-(2,6-dinitrophenyl)-1H-pyrrole (**27e**).



1-(2,6-Dinitrophenyl)-1H-pyrrole (27e)

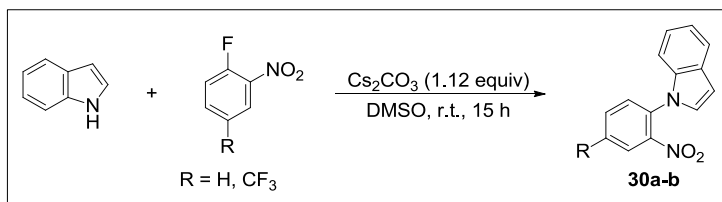
Orange solid, 26% yield, m.p.: 140–142 °C [lit.²⁴⁶ 159–161 °C].

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, ArH), 6.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 146.7 (2 × C), 130.7 (CH), 128.4 (2 × CH), 120.7 (C), 123.1 (2 × CH), 110.8 (2 × CH)

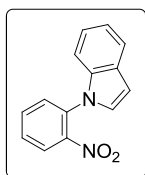
EI-LRMS *m/z* (%): 233 (M⁺, 77), 216 (82), 170 (100), 140 (61), 117 (74), 114 (71), 75 (54), 55 (57)

c) Synthesis of 1-(2-nitrophenyl)-1H-indoles 30a-b



1-(2-Nitrophenyl)-1H-indoles **30a-b** were prepared according to a reported method.²⁴⁷

General procedure: To a stirred solution of indole (3.30 g, 17 mmol) in DMSO (50 mL) were added the corresponding 1-fluoro-2-nitrobenzene (17 mmol) and Cs₂CO₃ (6.19 g, 19 mmol). After completion of addition, the suspension was stirred at room temperature for 15 h and, then, diluted with H₂O (75 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 75 mL). The combined organic fractions were washed with water (3 × 75 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the desired products **30a-b**.



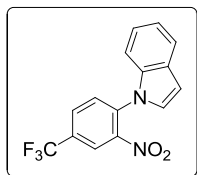
1-(2-Nitrophenyl)-1H-indole (30a)

Orange solid, 92% yield, m.p.: 85–87 °C [lit.²⁴⁷ 83–84 °C].

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 8.20–8.13 (m, 1H, ArH), 7.92 (td, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.81–7.71 (m, 2H, ArH), 7.71–7.64 (m, 1H, ArH), 7.39 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, ArH), 7.21–7.10 (m, 3H, ArH), 6.73 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 147.5 (C), 137.7 (C), 135.1 (CH), 133.2 (C), 130.9 (CH), 130.0 (C), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 126.3 (CH), 123.5 (CH), 122.0 (CH), 121.5 (CH), 110.3 (CH), 105.4 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 238 (M⁺, 99), 193 (100), 191 (88), 180 (60)

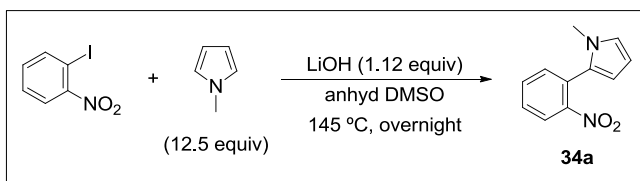
1-(2-Nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indole (30b)

Orange solid, 83% yield, m.p.: 86–88 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.99 (dd, $J = 8.4$ and 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.73–7.67 (m, 1H, ArH), 7.27–7.22 (m, 1H, ArH), 7.20–7.17 (m, 1H, ArH), 7.15 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (dd, $J = 3.4$ and 0.7 Hz, 1H, ArH)

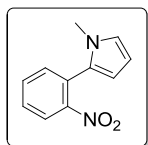
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.5 (C), 136.2 (d, $J = 13.2$ Hz, C), 130.5 (d, $J = 1.6$ Hz, CH), 130.2 (CH), 130.1 (C), 129.4 (C), 127.5 (CH), 124.5 (C), 123.6 (CH), 123.4 (d, $J = 3.8$ Hz, CH), 121.8 (CH), 121.7 (CH), 120.9 (d, $J = 7.8$ Hz, C), 109.4 (CH), 106.5 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 306 (M^+ , 84), 261 (100), 259 (31), 248 (33), 191 (27)

d) Synthesis of 1-methyl-2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole 34a

1-Methyl-2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (**34a**) was prepared according to a modified procedure of a reported method.²⁴⁸

Procedure: A mixture of 1-iodo-2-nitrobenzene (1.99 g, 8 mmol), 1-methyl-1H-pyrrole (8.11 g, 100 mmol) and LiOH (0.77 g, 32 mmol) in anhydrous DMSO (4.5 mL) was prepared under inert atmosphere of nitrogen. The suspension was stirred at 145 °C overnight. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and diluted with 10 mL of water. The mixture was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combination of the organic fractions was washed with water (3 × 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) giving the desired product **1ya**.

1-Methyl-2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (34a)

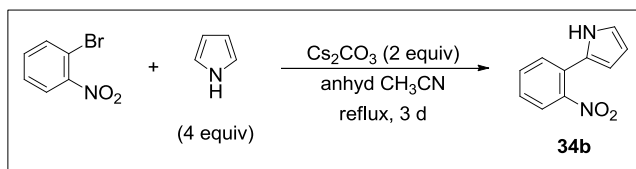
Yellowish solid, 94% yield, m.p.: 60–62 °C [lit.²⁴⁸ 62–63 °C].

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.94 (dd, $J = 8.0$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.63 (td, $J = 7.5$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.53 (dd, $J = 8.0$ and 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.47 (dd, $J = 7.5$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.76 (dd, $J = 2.6$ and 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.21 (dd, $J = 3.6$ and 2.7 Hz, 1H, ArH), 6.15 (dd, $J = 3.6$ and 1.8 Hz, 1H, ArH), 3.45 (br s, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 150.0 (C), 133.5 (CH), 132.4 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (C), 128.0 (C), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 109.7 (CH), 108.1 (CH), 34.4 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 202 (M^+ , 100), 185 (24), 157 (52), 154 (67), 132 (72), 130 (59), 77 (49)

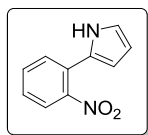
e) Synthesis of 2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole 34b



2-(2-Nitrophenyl)-1H-pyrrole (**34b**) was prepared according to a reported method.²⁴⁹

Procedure: To a stirred solution of 1-bromo-2-nitrobenzene (1.01 g, 5 mmol) in anhydrous MeCN (50 mL) were added 1H-pyrrole (1.34 g, 20 mmol) and Cs_2CO_3 (3.26 g, 10 mmol). After completion of addition, the suspension was stirred for 3 days under inert atmosphere under reflux. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and all the volatile compounds were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et_2O (30 mL) and the organic phase was washed with water (2×10 mL) and brine (2×10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/ $EtOAc$, 5/1) giving the desired product **34b**.

2-(2-Nitrophenyl)-1H-pyrrole (34b)



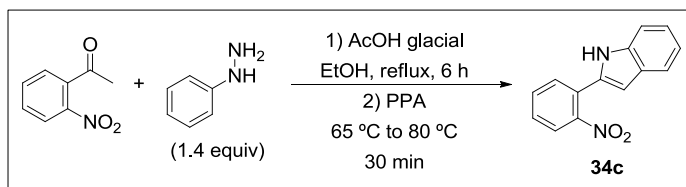
Brown solid, 63% yield, m.p.: 44–46 °C [lit.²⁴⁹ 39–40 °C].

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.92 (br s, 1H, *NH*), 7.72 (dd, $J = 8.1$ and 1.1 Hz, 1H, *ArH*), 7.60 (dd, $J = 7.9$ and 1.7 Hz, 1H, *ArH*), 7.58–7.52 (m, 1H, *ArH*), 7.35 (ddd, $J = 8.1$, 7.0 and 1.8 Hz, 1H, *ArH*), 6.93 (td, $J = 2.7$ and 1.5 Hz, 1H, *ArH*), 6.49 (ddd, $J = 3.7$, 2.6 and 1.5 Hz, 1H, *ArH*), 6.32 (dt, $J = 3.6$ and 2.6 Hz, 1H, *ArH*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 148.1 (C), 132.4 (CH), 130.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 126.3 (C), 124.5 (CH), 120.6 (CH), 111.1 (CH), 110.1 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 188 (M^+ , 100), 171 (27), 143 (57), 118 (58), 115 (97), 89 (35), 77 (35)

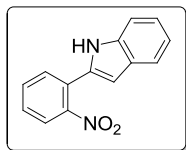
f) Synthesis of 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole 34c



2-(2-Nitrophenyl)-1*H*-indole (**34c**) was prepared by the reaction of 1-(2-nitrophenyl)ethanone with phenylhydrazine according to a reported method.²⁵⁰

Procedure: To a stirred solution of 1-(2-nitrophenyl)ethanone (2.06 g, 12.5 mmol) in EtOH (5 mL) were added phenylhydrazine (1.89 g, 17.5 mmol) and glacial acetic acid (0.25 mL). After completion of addition, the mixture was stirred under reflux for 6 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stored in the refrigerator overnight. The formed crystals were filtered, washed with ethanol and dried, yielding corresponding phenylhydrazone (2.01 g, 79%), which was directly employed in the next step without further purification. The above phenylhydrazone was pulverized and mixed with 30 g of polyphosphoric acid (PPA). The mixture was heated to 65 °C, then, the temperature was gradually raised to 80 °C and the mixture was held at this temperature for 30 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and poured into ice-water. The product was extracted with Et₂O (3 × 50 mL) from the aqueous phase. The combination of the organic fractions was washed with water, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford a solid which was recrystallized from EtOH to give the desired product **34c**.

2-(2-Nitrophenyl)-1*H*-indole (**34c**)



Red solid, 73% yield, m.p.: 145–146 °C [lit.²⁵⁰ 140–141 °C].

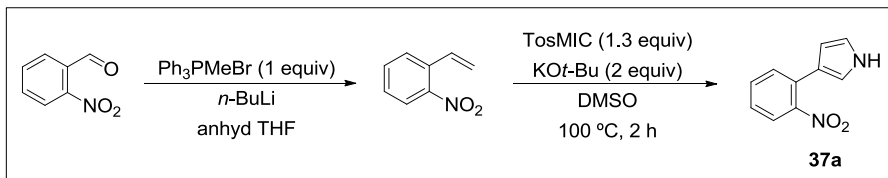
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 10.64 (br s, 1H, NH), 7.92 (dd, *J* = 8.0 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.83 (dd, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.76 (td, *J* = 7.6 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.65–7.59 (m, 2H, ArH), 7.46 (ddd, *J* = 8.2, 1.7 and 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.18

(ddd, *J* = 8.2, 7.1 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.07 (ddd, *J* = 8.2, 7.1 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.64 (dd, *J* = 2.2 and 0.9 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 150.1 (C), 138.4 (C), 133.5 (C), 133.1 (CH), 132.1 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (C), 127.7 (C), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 121.5 (CH), 120.7 (CH), 112.2 (CH), 103.2 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 238 (M⁺, 100), 190 (30), 181 (45), 165 (66)

g) Synthesis of 3-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole **37a**

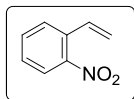


1-Nitro-2-vinylbenzene was prepared according to a modified procedure of a reported method.²⁵¹

Procedure: To a stirred solution of Ph₃PMeBr (5.91 g, 16.6 mmol) in anhydrous THF (50 mL) *n*-BuLi (6.5 mL, 2.5 M in hexanes) was added dropwise at 0 °C under inert atmosphere of nitrogen. The resultant reaction mixture was stirred at room

temperature for 1 hour. Then, 2-nitrobenzaldehyde (2.5 g, 16.6 mmol) was added and the mixture was heated under reflux (bath temperature 66 °C) for 5 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The obtained suspension was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combination of organic layers was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 9/1) giving the desired product.

1-Nitro-2-vinylbenzene



Yellow oil, 71% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.66–7.52 (m, 2H, ArH), 7.45–7.34 (m, 1H, ArH), 7.16 (dd, $J = 17.3$ and 11.0 Hz, 1H, CH), 5.74 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, CH), 5.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH)

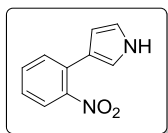
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 147.9 (C), 133.4 (C), 133.2 (CH), 132.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 124.5 (CH), 119.1 (CH_2)

EI-LRMS m/z (%): 149 (M^+ , 3), 132 (55), 120 (73), 91 (100), 77 (88), 65 (66), 51 (46)

3-(2-Nitrophenyl)-1*H*-pyrrole **37a** were prepared by the reaction of 1-nitro-2-vinylbenzene with (*p*-tolylsulfonyl)methyl isocyanide (TosMIC) according to a reported method.²⁵¹

Procedure: To a stirred solution of 1-nitro-2-vinylbenzene (8.5 mmol) in anhydrous DMSO (15 mL) were added TosMIC (2.15 g, 11 mmol) and *KOt*-Bu (1.91 g, 17 mmol), and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 2 h. After completion of reaction, monitored by TLC, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and brine (20 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combination of organic layers was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 4/1) to afford **37a**.

3-(2-Nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (37a)

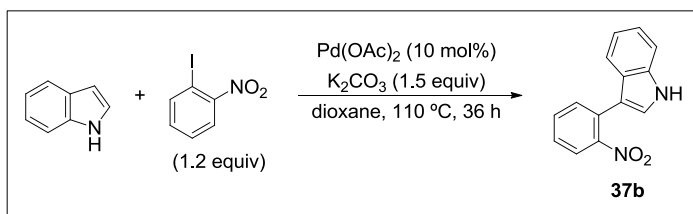


Brown oil, 33% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.48 (br s, 1H, NH), 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.54–7.49 (m, 2H, ArH), 7.35–7.28 (m, 1H, ArH), 6.94 (dd, $J = 4.5$ and 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.81 (dd, $J = 4.8$ and 2.7 Hz, 1H, ArH), 6.32 (dd, $J = 4.4$ and 2.7 Hz, 1H, ArH)

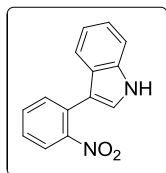
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 149.1 (C), 131.7 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (C), 126.4 (CH), 123.4 (CH), 119.1 (CH), 119.0 (C), 116.9 (CH), 108.2 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 188 (M^+ , 59), 161 (100), 115 (67), 104 (67), 77 (33)

h) Synthesis of 3-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole **37b**

3-(2-Nitrophenyl)-1*H*-indole **37b** was prepared according to a reported method.²⁵²

Procedure: A stirred solution of indole (0.35 g, 3 mmol) and 1-iodo-2-nitrobenzene (0.90 g, 3.6 mmol) in anhydrous dioxane (15 mL) was degassed with nitrogen for 15 min. Then, K_2CO_3 (0.62 g, 4.5 mmol) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (67 mg, 0.3 mmol, 10 mol%) were added under a continuous flow of nitrogen and the reaction mixture was stirred at 110 °C for 36 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through Celite, which was washed with dioxane (5 mL), EtOAc (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 20 mL). The combination of the organic fractions was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) giving the desired product **37b**.

3-(2-Nitrophenyl)-1*H*-indole (37b)

Orange oil, 36% yield.

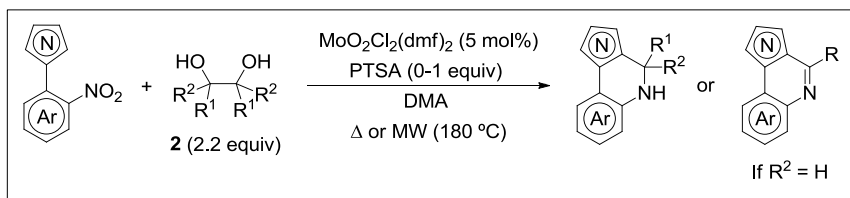
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.35 (br s, 1H, *NH*), 7.85 (dd, $J = 8.0$ and 1.1 Hz, 1H, *ArH*), 7.68–7.58 (m, 2H, *ArH*), 7.51 (dd, $J = 7.9$ and 0.6 Hz, 1H, *ArH*), 7.48–7.38 (m, 2H, *ArH*), 7.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, *ArH*), 7.28–7.22 (m, 1H, *ArH*), 7.19–7.12 (m, 1H, *ArH*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 136.1 (C), 132.7 (CH), 132.1 (CH), 129.3 (C), 127.3 (CH), 126.3 (C), 124.8 (C), 124.2 (CH), 123.5 (CH), 123.0 (CH), 120.8 (CH), 119.0 (CH), 112.7 (C), 111.7 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 238 (M^+ , 100), 209 (31), 181 (52), 165 (55)

3.A.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of pyrrolo- and indolo-quinoxalines, phenalene, and quinolines from nitroarenes and glycols.

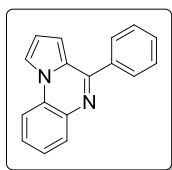
General procedure



General procedure: In a 10 mL reaction vessel, the corresponding nitroarene (0.5 mmol), anhydrous DMA (1 mL), the corresponding 1,2-diol **2** (1.1 mmol), and variable amounts of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (PTSA) (0–100 mol%) were added. Then, MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol %) was added and the vessel was sealed with a septum. Unless otherwise established, the reaction mixture was stirred for 30 min at 180 °C under microwave heating (maximum wattage: 150 W). Alternatively, in a screw-cap sealed tube the reaction mixture was heated for 2–3 h at 170–180 °C under conventional heating (in these cases an additional load of 5 mol % of the catalyst was added after 90 min of reaction). After the nitroarene was consumed (monitored by GC/MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (30 mL), and washed with 0.3 M aqueous NaOH (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc), except in some cases in which the product was precipitated in *n*-hexane, giving the desired compounds.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

4-Phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (**28ab**)



The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **28ab** (95 mg, 78%) as a light yellow solid. M.p.: 90–92 °C [lit.²⁹⁸ 87–89 °C].

This product was also synthesized under conventional heating and obtained in 73% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.18–8.13 (m, 2H, ArH), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 9.1 and 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.57–7.44 (m, 3H, ArH)

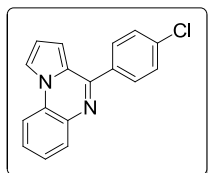
²⁹⁸W. You, D. Rotili, T.-M. Li, C. Kambach, M. Meleshin, M. Schutkowski, K. F. Chua, A. Mai, C. Steegborn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1007.

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.6 (C), 138.7 (C), 138.7 (C), 136.4 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 125.6 (C), 125.4 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 108.8 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 244 (M^+ , 100), 243 (80), 218 (29)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 244.1001; found, 244.1002

4-(4-Chlorophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28af)



The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (**2f**) (311 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **28af** (97 mg, 70%) as a pale yellow solid. M.p.: 176–177 °C [lit.^{245c} 110–112 °C].

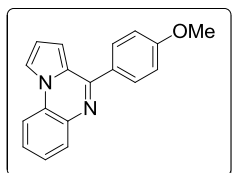
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.05–7.99 (m, 2H, Ar*H*), 7.96 (ad, J = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 7.88 (dd, J = 8.0 and 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.56–7.43 (m, 2H, Ar*H*), 7.56 (ad, J = 8.3 Hz, 2H, Ar*H*), 6.96 (dd, J = 4.0 and 1.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.90 (dd, J = 4.0 and 2.8 Hz, 1H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153.2 (C), 137.0 (C), 136.2 (C), 136.0 (C), 130.4 (CH), 130.1 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 127.8 (CH), 127.3 (C), 125.5 (CH), 125.2 (C), 114.9 (CH), 114.2 (CH), 113.8 (CH), 108.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 280 (M^+ +2, 33), 279 (M^+ +1, 33), 278 (M^+ , 100), 277 (45), 243 (32)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$, 278.0611; found, 278.0602

4-(4-Methoxyphenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28ae)



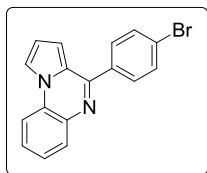
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (**2e**) (302 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **28ae** (97 mg, 71%) as a beige solid. M.p.: 105–107 °C [lit.²⁴⁴ 92 °C].

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.05–7.96 (m, 2H, Ar*H*), 7.99 (ad, J = 8.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.86 (dd, J = 7.9 and 1.7 Hz, 1H, Ar*H*), 7.53–7.40 (m, 2H, Ar*H*), 7.07 (ad, J = 8.8 Hz, 2H, Ar*H*), 7.01 (dd, J = 4.0 and 1.3 Hz, 1H, Ar*H*), 6.89 (dd, J = 4.0 and 2.7 Hz, 1H, Ar*H*), 3.90 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161.1 (C), 154.0 (C), 136.5 (C), 131.3 (C), 130.2 (3 \times CH), 127.3 (CH), 127.2 (C), 125.5 (C), 125.3 (CH), 114.6 (CH), 114.1 (2 \times CH), 114.0 (CH), 113.7 (CH), 108.7 (CH), 55.6 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 274 (M^+ , 100), 273 (32), 248 (24), 230 (25)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, 274.1106; found, 274.1106

4-(4-Bromophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28ad)

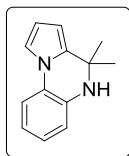
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (409 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **28ad** (131 mg, 83%) as a white solid. M.p.: 168–170 °C [lit.^{238b} 169–171 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.02 (dd, *J* = 7.9 and 1.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.99 (dd, *J* = 2.7 and 1.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.89 (ad, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar*H*), 7.86 (dd, *J* = 7.9 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.67 (ad, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar*H*), 7.52 (td, *J* = 7.3 and 1.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.45 (td, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.95 (dd, *J* = 4.1 and 1.2 Hz, 1H, Ar*H*), 6.89 (dd, *J* = 4.1 and 2.7 Hz, 1H, Ar*H*)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153.2 (C), 137.4 (C), 136.2 (C), 131.9 (2 × CH), 130.3 (3 × CH), 127.8 (CH), 127.2 (C), 125.5 (CH), 125.1 (C), 124.3 (C), 114.9 (CH), 114.2 (CH), 113.8 (CH), 108.6 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 324 (M⁺+2, 100), 323 (M⁺+1, 52), 322 (M⁺, 100), 296 (22), 243 (49), 121 (32)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₁BrN₂, 322.0106; found, 322.0102

4,4-Dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (29aa)

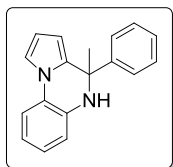
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **29aa** (93 mg, 94%) as a beige solid. M.p.: 74–76 °C [lit.^{238b} 92 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.30 (dd, *J* = 7.9 and 1.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.13 (dd, *J* = 3.0 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 6.96 (td, *J* = 7.5 and 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.82 (td, *J* = 7.5 and 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.73 (dd, *J* = 7.8 and 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.29 (t, *J* = 3.5, 1H, Ar*H*), 6.00 (dd, *J* = 3.5 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 3.70 (br s, 1H, NH), 1.52 (s, 6H, 2 × CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 135.5 (C), 134.8 (C), 125.4 (C), 124.8 (CH), 119.1 (CH), 115.8 (CH), 114.7 (CH), 114.0 (CH), 110.0 (CH), 102.0 (CH), 51.5 (C), 29.6 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 198 (M⁺, 10), 183 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₄N₂, 198.1157; found, 198.1159

4-Methyl-4-phenyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (29ag)

The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 45 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **29ag** (102 mg, 78%) as a yellow solid. M.p.: 94–96 °C.

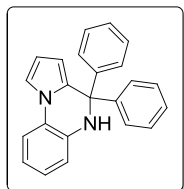
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.37–7.25 (m, 5H, ArH), 7.24–7.15 (m, 2H, ArH), 6.97 (td, $J = 7.6$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.87–6.75 (m, 2H, ArH), 6.39 (at, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 6.11 (dd, $J = 3.5$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 4.43 (br s, 1H, NH), 1.93 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 146.4 (C), 135.3 (C), 133.1 (C), 128.3 (2 \times CH), 127.0 (CH), 125.8 (2 \times CH), 125.7 (C), 124.8 (CH), 119.3 (CH), 115.8 (CH), 114.7 (CH), 114.4 (CH), 110.1 (CH), 104.6 (CH), 57.0 (C), 29.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 260 (M⁺, 17), 246 (31), 245 (100), 183 (65)

EI-HRMS calcd. for C₁₈H₁₆N₂, 260.1313; found, 260.1310

4,4-Diphenyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (29ah)



The general procedure **A** was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol), 1,1,2,2-tetraphenylethane-1,2-diol (**2h**) (403 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **29ah** (97 mg, 60%) as a yellow solid. M.p.: 127–128 °C.

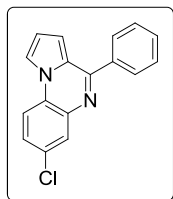
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.35–7.21 (m, 12H, ArH), 6.92 (td, $J = 7.6$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.81 (dd, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.75 (dd, $J = 7.8$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.32 (at, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 5.67 (dd, $J = 3.5$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 4.76 (br s, 1H, NH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 145.0 (2 \times C), 135.3 (C), 132.1 (C), 128.1 (8 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 125.8 (C), 124.7 (CH), 119.6 (CH), 116.1 (CH), 114.7 (CH), 114.6 (CH), 110.0 (CH), 108.0 (CH), 64.7 (C)

EI-LRMS m/z (%): 322 (M⁺, 9), 246 (23), 245 (100)

EI-HRMS calcd. for C₂₃H₁₈N₂, 322.1470; found, 322.1460

7-Chloro-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28bb)



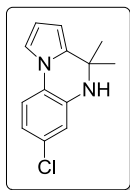
The general procedure was followed using 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27b**) (111 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by *n*-hexane precipitation yielded **28bb** (112 mg, 80%) as a yellowish solid. M.p.: 156–157 °C [lit.^{238b} 176 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.06–7.93 (m, 3H, ArH), 7.88 (dd, $J = 2.7$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.61–7.49 (m, 3H, ArH), 7.40 (dd, $J = 8.8$ and 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.00 (dd, 1H, $J = 4.1$ and 1.3 Hz, ArH), 6.87 (dd, 1H, $J = 4.1$ and 2.7 Hz, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.4 (C), 138.1 (C), 137.2 (C), 130.3 (C), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 127.4 (CH), 125.8 (C), 125.2 (C), 115.0 (CH), 114.8 (CH), 114.4 (CH), 109.4 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 280 (M⁺+2, 41), 279 (M⁺+1, 46), 278 (M⁺, 100), 277 (81), 252 (36)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₁ClN₂, 278.0611; found, 278.0611

7-Chloro-4,4-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (29ba)

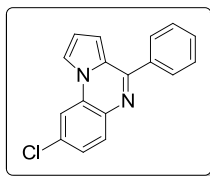
The general procedure was followed using 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27b**) (111 mg, 0.5 mmol), pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **29ba** (88 mg, 76%) as a brown solid. M.p.: 87–89 °C [lit.^{238b} 84 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.09 (dd, *J* = 3.0 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 6.78 (dd, *J* = 8.4 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.32 (at, *J* = 3.1 Hz, 1H, ArH), 6.02 (dd, *J* = 3.5 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 3.78 (br s, 1H, NH), 1.52 (s, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 136.5 (C), 134.4 (C), 129.6 (C), 123.9 (C), 118.7 (CH), 115.6 (CH), 115.3 (CH), 114.0 (CH), 110.4 (CH), 102.3 (CH), 51.6 (C), 29.6 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 232 (M⁺, 10), 219 (35), 218 (41), 217 (100), 182 (12)

EI-HRMS calcd. for C₁₃H₁₃ClN₂, 232.0767; found, 232.0763

8-Chloro-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28cb)

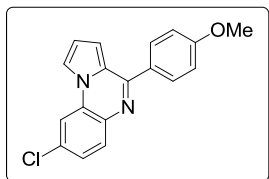
The general procedure was followed using 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27c**) (111 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by *n*-hexane precipitation yielded **28cb** (113 mg, 81%) as a light yellow solid. M.p.: 183–185 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.00–7.96 (m, 2H, ArH), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.91 (dd, *J* = 2.7 and 1.1 Hz, 1H, ArH), 7.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.56–7.52 (m, 2H, ArH), 7.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, *J* = 8.8 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.01 (dd, *J* = 4.0 and 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 4.0 and 2.7 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154.6 (C), 138.2 (C), 134.9 (C), 132.9 (C), 131.5 (CH), 130.1 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.8 (C), 125.8 (CH), 125.4 (C), 115.0 (CH), 114.6 (CH), 113.9 (CH), 109.3 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 280 (M⁺+2, 32), 279 (M⁺+1, 38), 278 (M⁺, 100), 277 (65), 252 (24)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₁ClN₂, 278.0611; found, 278.0607

8-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28ce)

The general procedure was followed using 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27c**) (111 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (**2e**) (302 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by *n*-hexane precipitation yielded **28ce** (130 mg, 84%) as a light yellow solid. M.p.: 163–165 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.02–7.88 (m, 4H, ArH), 7.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, *J* = 8.7 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH),

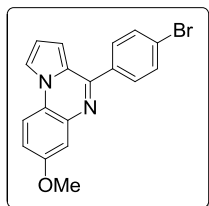
7.02 (dd, $J = 4.0$ and 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.90 (dd, $J = 3.9$ and 2.8 Hz, 1H, ArH), 3.90 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.3 (C), 154.1 (C), 135.0 (C), 132.6 (C), 131.3 (CH), 130.9 (C), 130.2 (2 \times CH), 127.7 (C), 125.7 (CH), 125.3 (C), 114.9 (CH), 114.6 (CH), 114.1 (2 \times CH), 113.9 (CH), 109.2 (CH), 55.6 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 310 (M⁺+2, 33), 309 (M⁺+1, 28), 308 (M⁺, 100), 307 (M⁺-1, 28), 282 (22), 265 (18)

EI-HRMS calcd. for C₁₈H₁₃ClN₂O, 308.0716; found, 308.0710

4-(4-Bromophenyl)-7-methoxypyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28dd)



The general procedure was followed using 1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**28d**) (109 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (409 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **28dd** (124 mg, 70%) as a yellow solid. M.p.: 138–140 °C.

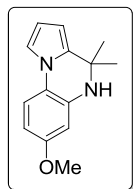
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.92 (dd, $J = 2.7$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.88 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.67 (ad, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ArH), 7.13 (dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.92 (dd, $J = 4.1$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.86 (dd, $J = 4.1$ and 2.7 Hz, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.3 (C), 153.5 (C), 137.5 (C), 137.3 (C), 131.9 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 124.8 (C), 124.2 (C), 121.5 (C), 117.0 (CH), 114.7 (CH), 114.5 (CH), 113.9 (CH), 111.3 (CH), 108.2 (CH), 55.8 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 354 (M⁺+2, 98), 352 (M⁺, 100), 229 (30)

EI-HRMS calcd. for C₁₈H₁₃BrN₂O, 352.0211; found, 352.0212

7-Methoxy-4,4-dimethyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (29da)



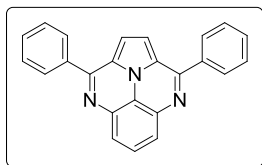
The general procedure was followed using 1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27d**) (109 mg, 0.5 mmol), pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **29da** (82 mg, 72%) as a brown solid. M.p.: 112–113 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH), 7.10 (dd, $J = 2.8$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.39 (dd, $J = 8.6$ and 2.7 Hz, 1H, ArH), 6.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, ArH), 6.30 (dd, $J = 3.0$ and 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.01 (dd, $J = 4.9$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 3.79 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.1 (C), 136.6 (C), 134.1 (C), 119.6 (C), 115.3 (CH), 113.6 (CH), 109.5 (CH), 103.8 (CH), 101.6 (CH), 101.5 (CH), 55.4 (CH₃), 51.5 (C), 29.5 (2 \times CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 228 (M⁺, 16), 213 (100), 198 (14), 170 (21)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₆N₂O, 228.1263; found, 228.1261

3,9-Diphenyl-2a¹,4,8-triazacyclopenta[cd]phenalene (31eb)

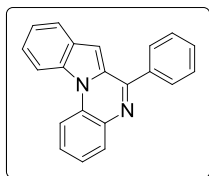
The general procedure was followed using 1-(2,6-dinitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27e**) (117 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (472 mg, 2.2 mmol) and PTSA (94 mg, 100 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **31eb** (86 mg, 50%) as a light orange solid. M.p.: 234–236 °C [lit.²⁴⁶ 237–238 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.16–8.09 (m, 4H, Ar*H*), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar*H*), 7.74 (dd, *J* = 8.4 and 7.7 Hz, 1H, Ar*H*), 7.62–7.55 (m, 6H, Ar*H*), 7.37 (s, 2H, Ar*H*)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154.7 (2 × C), 137.9 (2 × C), 137.1 (2 × C), 130.6 (2 × CH), 129.0 (4 × CH), 128.5 (5 × CH), 126.5 (CH), 121.4 (2 × C), 121.3 (2 × CH), 110.9 (2 × CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 345 (M⁺, 100), 344 (23), 281 (10), 242 (10), 172 (11)

EI-HRMS calcd. for C₂₄H₁₅N₃, 345.1266; found, 345.1263

6-Phenylindolo[1,2-*a*]quinoxaline (32ab)

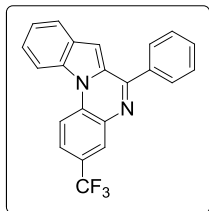
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**30a**) (119 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **32ab** (140 mg, 95%) as a yellow solid. M.p.: 161–163 °C [lit.^{237a} 163–165 °C]. Alternatively, **32ab** was also prepared under conventional heating in 83% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.18–8.13 (m, 2H, Ar*H*), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar*H*), 8.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.65 (dd, *J* = 9.1 and 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.57–7.44 (m, 3H, Ar*H*)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154.6 (C), 138.7 (C), 138.7 (C), 136.4 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 125.6 (C), 125.4 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 108.8 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 244 (M⁺, 100), 243 (80), 218 (29)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₂N₂, 244.1001; found, 244.1002

6-Phenyl-3-(trifluoromethyl)indolo[1,2-*a*]quinoxaline (32bb)

The general procedure was followed using 1-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-indole (**30b**) (153 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **32bb** (134 mg, 74%) as a yellow solid. M.p.: 141–143 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H,

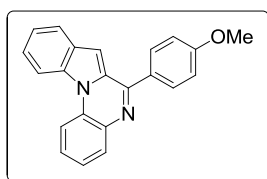
ArH), 8.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.06–7.99 (m, 2H, ArH), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (dd, $J = 8.7$ and 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.66–7.55 (m, 4H, ArH), 7.52–7.43 (m, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.7 (C), 137.8 (C), 136.2 (C), 133.3 (C), 132.5 (C), 130.6 (CH), 129.5 (C), 129.0 (C), 128.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 127.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, CH), 126.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.5$ Hz, C), 125.3 (CH), 124.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, CH), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz, C), 123.4 (CH) 123.2 (CH), 115.0 (CH), 114.5 (CH), 104.0 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 362 (M^+ , 100), 361 ($\text{M}^+ - 1$, 59)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$, 362.1031; found, 362.1023

6-(4-Methoxyphenyl)indolo[1,2-*a*]quinoxaline (32ae)



The general procedure **A** was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**30a**) (119 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethane-1,2-diol (**2e**) (302 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **32ae** (99 mg, 61%) as a beige solid. M.p.: 179–183 °C

[lit.^{237b} 163–165 °C].

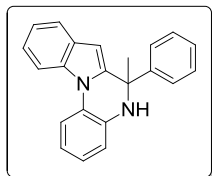
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.48 (dd, $J = 4.8$ and 0.8 Hz, 1H, ArH), 8.45 (dd, $J = 5.2$ and 0.8 Hz, 1H, ArH), 8.06 (dd, $J = 7.9$ and 1.6 Hz, 1H, ArH), 8.02 (ad, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.61–7.49 (m, 2H, ArH), 7.42 (at, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.10 (ad, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.92 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161.2 (C), 155.7 (C), 136.4 (C), 133.1 (C), 131.0 (C), 130.4 (CH), 130.2 (2 \times CH), 130.1 (C), 129.3 (C), 129.2 (C), 128.1 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 122.7 (CH), 114.7 (CH), 114.6 (CH), 114.1 (2 \times CH), 102.5 (CH), 55.6 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 325 ($\text{M}^+ + 1$, 24), 324 (M^+ , 100), 323 ($\text{M}^+ - 1$, 22), 280 (21)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 324.1263; found, 324.1259

6-Methyl-6-phenyl-5,6-dihydroindolo[1,2-*a*]quinoxaline (33ag)



The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**30a**) (119 mg, 0.5 mmol), 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 80/1) yielded **33ag** (79 mg, 51%) as yellow oil. This product was isolated along with trace amounts of acetophenone.

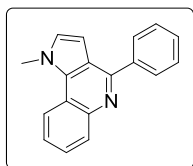
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (dd, $J = 7.7$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (ad, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.35–7.18 (m, 5H, ArH), 7.05–6.92 (m, 2H, ArH), 6.91–6.85 (m, 1H, ArH), 6.44 (s, 1H, ArH), 4.49 (br s, 1H, NH) 1.96 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 145.0 (C), 141.5 (C), 136.6 (C), 134.1 (C), 129.6 (C), 128.3 (2 \times CH), 127.3 (C), 127.2 (CH), 126.1 (2 \times CH), 124.1 (CH), 122.5 (CH), 121.1 (CH), 120.9 (CH), 119.9 (CH), 116.8 (CH), 116.6 (CH), 111.8 (CH), 99.0 (CH), 57.9 (C), 29.9 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 310 (M^+ , 23), 295 (100), 233 (43)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2$, 310.1470; found, 310.1465

1-Methyl-4-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (35ab)



The general procedure was followed using 1-methyl-2-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**34a**) (101 mg, 0.5 mmol) and 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **35ab** (93 mg, 72%) as a white solid. M.p.: 128–130 °C [lit.²⁹⁹ 124–126 °C.

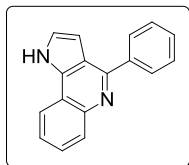
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.18–8.13 (m, 2H, Ar*H*), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar*H*), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar*H*), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.65 (dd, J = 9.1 and 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.57–7.44 (m, 3H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.6 (C), 138.7 (C), 138.7 (C), 136.4 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 125.6 (C), 125.4 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 113.8 (CH), 108.8 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 244 (M^+ , 100), 243 (80), 218 (29)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 244.1001; found, 244.1002

4-Phenyl-1H-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline (35bb)



The general procedure was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**34b**) (94 mg, 0.5 mmol) and 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 3/1) yielded **35bb** (84 mg, 69%) as a white solid. M.p.: 175–177 °C.

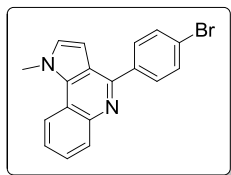
^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 11.78 (br s, 1H, NH), 8.42–8.33 (m, 1H, Ar*H*), 8.26–8.12 (m, 1H, Ar*H*), 8.19 (dd, J = 8.2 and 1.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.64 (dd, J = 6.9 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*), 7.62–7.54 (m, 4H, Ar*H*), 7.53–7.47 (m, 1H, Ar*H*), 6.98 (dd, J = 3.2 and 1.5 Hz, 1H, Ar*H*)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ (ppm): 154.4 (C), 144.9 (C), 141.6 (C), 130.8 (CH), 129.8 (2 \times CH), 129.5 (CH), 129.2 (2 \times CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (C), 121.2 (CH), 119.6 (C), 118.3 (C), 104.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 244 (M^+ , 83), 243 (100), 216 (17)

EI-HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 244.1001; found, 244.1004

²⁹⁹E. Colacino, H. Benakki, F. Guenoun, J. Martinez, F. Lamaty, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1583.

4-(4-Bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (35ad)

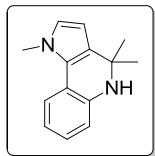
The general procedure was followed using 1-methyl-2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (**34a**) (101 mg, 0.5 mmol) and 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (409 mg, 1.1 mmol). Isolation by *n*-hexane precipitation yielded **35ad** (158 mg, 94%) as a beige solid. M.p.: 182–184 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.38 (dd, $J = 8.3$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.29 (dd, $J = 8.3$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.93 (ad, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.67 (ad, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.64–7.51 (m, 2H, ArH), 7.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, ArH), 4.25 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 153.4 (C), 144.7 (C), 139.3 (C), 135.0 (C), 131.8 (2 \times CH), 130.8 (2 \times CH), 130.7 (CH), 130.0 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 123.2 (C), 120.3 (CH), 120.2 (C), 118.4 (C), 102.8 (CH), 38.2 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 338 (M⁺+2, 94), 327 (M⁺+1, 94), 336 (M⁺, 100), 335 (M⁺-1, 82), 257 (20), 214 (20), 128 (36)

EI-HRMS calcd. for C₁₈H₁₃BrN₂, 336.0262; found, 336.0265

1,4,4-Trimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (36aa)

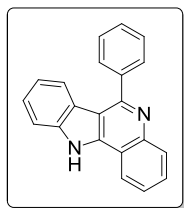
The general procedure was followed using 1-methyl-2-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (**34a**) (101 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **36aa** (80 mg, 75%) as an off-white solid. M.p.: 116–118 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.44 (dd, $J = 7.7$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.97 (td, $J = 7.7$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.74 (td, $J = 7.6$ and 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.64 (dd, $J = 7.9$ and 1.1 Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, ArH), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, ArH), 3.90 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 142.6 (C), 127.0 (C), 126.1 (CH), 124.8 (CH), 124.2 (C), 120.4 (CH), 117.9 (CH), 117.1 (C), 114.7 (CH), 102.1 (CH), 52.9 (C), 37.2 (CH₃), 30.9 (2 \times CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 212 (M⁺, 9), 198 (15), 197 (100), 182 (12), 98 (11)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₆N₂, 212.1313; found, 212.1311

6-Phenyl-11H-indolo[3,2-c]quinoline (35cb)

The general procedure was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole (**34c**) (119 mg, 0.5 mmol), 1,2-diphenylethane-1,2-diol (**2b**) (236 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 40 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **35cb** (122 mg, 83%) as a light orange solid. M.p.: 246–248 °C [lit.³⁰⁰ 237–238 °C]. This compound was also prepared under conventional heating in 78%

yield.

³⁰⁰T. Nanjo, S. Yamamoto, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3754.

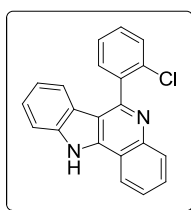
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 12.01 (br s, 1H, NH), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.94 (dd, J = 7.8 and 1.7 Hz, 2H, ArH), 7.61 (at, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.50–7.43 (m, 4H, ArH), 7.42–7.33 (m, 2H, ArH), 7.17–7.11 (m, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.9 (C), 145.3 (C), 141.7 (C), 140.5 (C), 139.3 (CH), 129.0 (3 \times CH), 128.7 (C), 128.6 (2 \times CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 122.8 (CH), 121.9 (CH), 121.7 (CH), 120.7 (CH), 116.7 (C), 116.1 (C), 113.4 (C), 111.7 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 294 (M⁺, 52), 293 (100)

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₄N₂, 294.1147; found, 294.1145

6-(2-Chlorophenyl)-11H-indolo[3,2-c]quinoline (35cc)



The general procedure was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole (**34c**) (119 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(2-chlorophenyl)ethane-1,2-diol (**2c**) (311 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 2/1) yielded **35cc** (117 mg, 71%) as an off-white solid. M.p.: 256–258 °C.

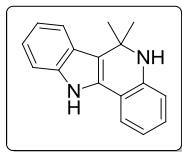
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 12.11 (br s, 1H, NH), 8.56 (ddd, J = 8.0, 1.5 and 0.6 Hz, 1H, ArH), 8.21 (ddd, J = 8.4, 1.4 and 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.82–7.65 (m, 5H, ArH), 7.65–7.53 (m, 2H, ArH), 7.41 (ddd, J = 8.4, 6.8 and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.17–7.11 (m, 1H, ArH), 7.06 (ddd, J = 8.0, 1.5 and 0.6 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 154.3 (C), 146.5 (C), 141.5 (C), 141.0 (C), 140.1 (C), 133.5 (C), 131.6 (CH), 131.0 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 123.1 (C), 122.5 (CH), 121.6 (2 \times CH), 117.7 (C), 114.6 (C), 112.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 330 (M⁺+2, 32), 329 (M⁺+1, 47), 328 (M⁺, 100), 327 (M⁺-1, 82), 293 (60), 146 (29)

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₃ClN₂, 328.0767; found, 328.0782

6,6-Dimethyl-6,11-dihydro-5H-indolo[3,2-c]quinoline (36ca)



The general procedure was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole (**34c**) (119 mg, 0.5 mmol), pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **36ca** (103 mg, 83%) as a light yellow solid. M.p.: 205–207 °C [lit.³⁰¹ 202–204

°C].

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 10.47 (br s, 1H, NH), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd, J = 7.5 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.36 (dd, J = 7.9 and 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.11–7.03 (m, 1H, ArH), 7.03–6.96 (m, 1H, ArH), 6.69–6.89 (m, 1H, ArH),

³⁰¹B. V. S. Reddy, M. Swain, S. M. Reddy, J. S. Yadav, B. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3313.

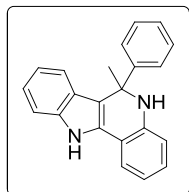
6.61 (dd, $J = 8.1$ and 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.56 (td, $J = 7.5$ and 1.0 Hz, 1H, ArH), 5.29 (br s, 1H, NH), 1.73 (s, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 144.8 (C), 138.6 (C), 131.1 (C), 129.0 (CH), 126.2 (C), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), 116.7 (CH), 115.0 (C), 114.5 (C), 113.8 (CH), 112.0 (CH), 54.9 (C), 31.8 (2 \times CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 248 (M⁺, 15), 234 (36), 233 (100), 116 (22)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₆N₂, 248.1313; found, 248.1316

6-Methyl-6-phenyl-6,11-dihydro-5H-indolo[3,2-c]quinoline (36cg)



The general procedure A was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole (34e) (119 mg, 0.5 mmol), 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (2g) (267 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded 36cg (101 mg, 65%) as an off-white oil.

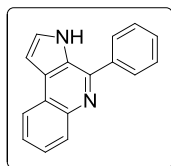
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.18 (br s, 1H, NH), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.39–7.30 (m, 3H, ArH), 7.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.16–7.04 (m, 3H, ArH), 6.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 4.23 (br s, 1H, NH), 2.13 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 148.2 (C), 142.7 (C), 137.2 (C), 130.4 (C), 128.8 (CH), 128.3 (2 \times CH), 127.1 (CH), 126.7 (2 \times CH), 125.7 (C), 122.0 (CH), 120.2 (CH), 120.0 (CH), 119.4 (CH), 117.3 (CH), 114.4 (C), 113.5 (C), 113.4 (CH), 111.1 (CH), 59.3 (C), 29.2 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 310 (M⁺, 9), 296 (24), 295 (100), 233 (41), 147 (11)

EI-HRMS calcd. for C₂₂H₁₈N₂, 310.1470; found, 310.1475

4-Phenyl-3H-pyrrolo[2,3-c]quinoline (38ab)



The general procedure was followed using 3-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrole (37a) (94 mg, 0.5 mmol) and 1,2-diphenylethane-1,2-diol (2b) (236 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded 38ab (68 mg, 56%) as a white solid. M.p.: 220–222 °C [lit.³⁰² 212–214 °C].

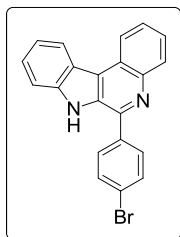
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 11.15 (br s, 1H, NH), 8.39–8.27 (m, 1H, ArH), 8.19–8.12 (m, 1H, ArH), 8.13–8.02 (m, 2H, ArH), 7.67–7.63 (m, 1H, ArH), 7.63–7.47 (m, 5H, ArH), 7.24 (dd, $J = 2.9$ and 1.6 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO), δ (ppm): 147.3 (C), 143.9 (C), 139.7 (C), 130.6 (CH), 130.2 (C), 129.8 (CH), 129.5 (2 \times CH), 129.5 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.0 (C), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 124.2 (C), 123.8 (CH), 102.1 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 244 (M⁺, 93), 243 (100), 122 (13)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₂N₂, 244.1001; found, 244.0999

³⁰²C. S. Schwalm, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4836.

6-(4-Bromophenyl)-7H-indolo[2,3-c]quinoline (38bd)

The general procedure was followed using 3-(2-nitrophenyl)-1H-indole (**37b**) (119 mg, 0.5 mmol), 1,2-bis(4-bromophenyl)ethane-1,2-diol (**2d**) (409 mg, 1.1 mmol) and PTSA (47 mg, 50 mol%). Reaction time: 40 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **38bd** (71 mg, 38%) as a yellow solid. M.p.: 189–191 °C [lit.^{257b} 126–132 °C].

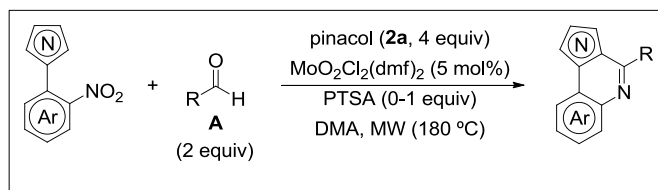
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 11.95 (br s, 1H, NH), 8.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 8.03 (dd, *J* = 8.4 and 1.2 Hz, 2H, ArH), 7.85 (dd, *J* = 8.4 and 1.2 Hz, 2H, ArH), 7.76 (at, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.71–7.63 (m, 1H, ArH), 7.59 (at, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.40 (at, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 145.5 (C), 142.1 (C), 140.1 (C), 137.1 (C), 131.8 (2 × CH), 131.0 (2 × CH), 130.3 (C), 129.9 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (CH), 123.8 (C), 123.1 (CH), 122.8 (C), 122.8 (CH), 121.5 (C), 121.3 (C), 120.6 (CH), 113.1 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 374 (M⁺+2, 94), 373 (M⁺+1, 59), 372 (M⁺, 100), 293 (34), 292 (43)

EI-HRMS calcd. for C₂₁H₁₃BrN₂, 372.0262; found, 372.0260

3.A.3 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of pyrrolo- and indolo-quinoxalines and quinolines from nitroaromatics and aldehydes **A** via pinacol reduction. General procedure

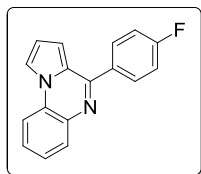


General procedure: In a 10 mL reaction vessel, the corresponding nitroarene (0.5 mmol), the corresponding aldehyde **A** (1.1 mmol), pinacol (**2a**) (236 mg, 2 mmol), PTSA (95 mg, 0.5 mmol) and anhydrous DMA (1 mL) were added. Then, MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol%) was added and the vessel was sealed with a septum. Unless otherwise established, the reaction mixture was stirred for 30 min at 180 °C under microwave heating (maximum wattage: 150 W). Alternatively, in a screw-cap sealed tube the reaction mixture was heated for 2–3 h at 170–180 °C under conventional heating (in these cases an additional load of 5 mol % of the catalyst was added after 90 min of reaction). After the nitroarene was consumed (monitored by GC/MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (30 mL), and washed with 0.3 M aqueous NaOH (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) giving the desired compounds.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

4-(4-Fluorophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (**28a**)



The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (**A2**) (137 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **28a** (77 mg, 60%) as a light yellow solid. M.p.: 155–157 °C [lit.²³⁸ 158–160 °C].

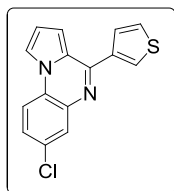
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.07–7.95 (m, 4H, ArH), 7.86 (dd, *J* = 8.0 and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.55–7.42 (m, 2H, ArH), 7.23 (at, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.96 (dd, *J* = 4.1 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.89 (dd, *J* = 4.0 and 2.8 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 163.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 249.3 Hz, C), 153.3 (C), 136.3 (C), 134.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz, C), 130.7 (d, ³*J*_{C-F} = 8.4 Hz, 2 × CH), 130.3 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (C), 125.4 (CH), 125.3 (C), 115.7 (d, ²*J*_{C-F} = 21.6 Hz, 2 × CH), 114.8 (CH), 114.2 (CH), 113.7 (CH), 108.6 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 262 (M⁺, 100), 261 (M⁺–1, 74), 236 (36)

EI-HRMS calcd. for C₁₇H₁₁FN₂, 262.0906; found, 262.0905

7-Chloro-4-(thiopen-3-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (**28bo**)



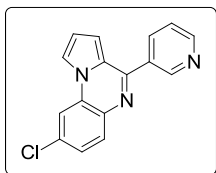
The general procedure was followed using 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27b**) (111 mg, 0.5 mmol) and thiophene-3-carbaldehyde (**A3**) (123 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc: 40/1) yielded **28bo** (100 mg, 70%) as a light yellow solid. M.p.: 145–147 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.07 (dd, *J* = 3.0 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, ArH), 7.92 (dd, *J* = 2.8 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.79 (dd, *J* = 5.0 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.48 (dd, *J* = 5.0 and 3.0 Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd, *J* = 8.8 and 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.13 (dd, *J* = 4.1 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.91 (dd, *J* = 4.1 and 2.8 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 150.3 (C), 139.9 (C), 137.1 (C), 130.5 (C), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (C), 125.1 (C), 115.0 (CH), 114.8 (CH), 114.5 (CH), 108.8 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 286 (M⁺+2, 35), 285 (M⁺+1, 31), 284 (M⁺, 100), 283 (M⁺–1, 42), 258 (19)

EI-HRMS calcd. for C₁₅H₉ClN₂S, 284.0175; found, 284.0178

8-Chloro-4-(pyridin-3-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28cp)

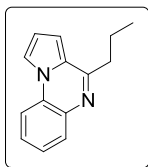
The general procedure was followed using 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27c**) (111 mg, 0.5 mmol) and nicotinaldehyde (**A4**) (118 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 1/1) yielded **28cp** (78 mg, 56%) as a light yellow solid. M.p.: 208–209 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.23 (s, 1H, ArH), 8.76 (dd, *J* = 4.8 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 8.28 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.95–7.89 (m, 2H, ArH), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.47 (dd, *J* = 7.9 and 4.8 Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, *J* = 8.6 and 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151.6 (C), 151.0 (CH), 149.6 (CH), 136.2 (CH), 134.7 (C), 134.0 (C), 133.5 (C), 131.5 (CH), 127.8 (C), 126.0 (CH), 125.0 (C), 123.7 (CH), 115.3 (CH), 115.0 (CH), 114.0 (CH), 108.9 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 281 (M⁺+2, 35), 279 (M⁺+1, 36), 279 (M⁺, 100), 278 (M⁺-1, 58), 253 (21)

EI-HRMS calcd. for C₁₆H₁₀ClN₃, 279.0563; found, 279.0566

4-Propylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28aq)

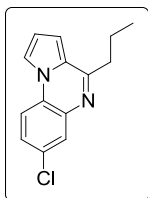
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27a**) (94 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (79 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **28aq** (78 mg, 75%) as a beige solid. M.p.: 40–42 °C [lit.^{237a} <50 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.94–7.90 (m, 1H, ArH), 7.88 (dd, *J* = 2.7 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.82–7.77 (m, 1H, ArH), 7.48–7.37 (m, 2H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 4.0 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.83 (dd, *J* = 3.9 and 2.7 Hz, 1H, ArH), 2.99 (at, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.94 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.5 (C), 136.1 (C), 129.5 (CH), 127.3 (C), 126.9 (CH), 126.2 (C), 125.1 (CH), 114.2 (C), 113.7 (CH), 113.5 (CH), 106.4 (CH), 38.0 (CH₂), 22.1 (CH₂), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 210 (M⁺, 10), 195 (28), 182 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₄N₂, 210.1157; found, 210.1157

7-Chloro-4-propylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28bq)

The general procedure was followed using 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27b**) (111 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (79 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **28bq** (98 mg, 80%) as a white solid. M.p.: 75–76 °C [lit.^{237a} 71–73 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.83 (dd, *J* = 2.7 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.39 (dd, *J* =

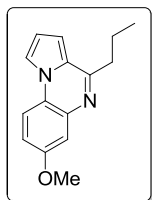
8.8 and 2.3 Hz, 1H, ArH), 6.91 (dd, $J = 4.0$ and 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.86–6.82 (m, 1H, ArH), 2.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.92 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.6 (C), 137.0 (C), 130.2 (C), 128.9 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (C), 125.9 (C), 114.7 (CH), 114.5 (CH), 113.9 (CH), 106.9 (CH), 37.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 244 (M⁺, 20), 229 (28), 218 (41), 218 (31), 216 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₃ClN₂, 244.0767; found, 244.0763

7-Methoxy-4-propylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (28dq)



The general procedure was followed using 1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole (**27d**) (109 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (79 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 15/1) yielded **28dq** (97 mg, 81%) as a yellow solid. M.p.: 64–66 °C [lit.^{237a} 68 °C].

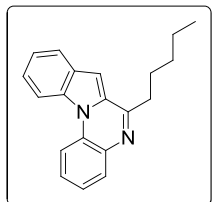
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.77 (dd, $J = 2.6$ and 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.85 (dd, $J = 4.0$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.77 (dd, $J = 4.0$ and 2.7 Hz, 1H, ArH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.96f (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.92 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.8 (C), 157.1 (C), 137.1 (C), 125.8 (C), 121.6 (C), 116.0 (CH), 114.5 (CH), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 110.8 (CH), 106.0 (CH), 55.7 (OCH₃), 38.0 (CH₂), 22.1 (CH₂), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 240 (M⁺, 35), 225 (27), 212 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₅H₁₆N₂O, 240.1263; found, 240.1262

6-Pentylindolo[1,2-*a*]quinoxaline (32ar)



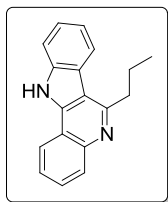
The general procedure was followed using 1-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**30a**) (119 mg, 0.5 mmol) and hexanal (**A6**) (110 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 30/1) yielded **32ar** (82 mg, 57%) as a yellow solid. M.p.: 69–71 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.43 (dd, $J = 8.5$ and 5.3 Hz, 2H, ArH), 7.96 (at, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.60–7.48 (m, 2H, ArH), 7.46–7.38 (m, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 3.12–3.04 (m, 2H, CH₂), 2.02–1.90 (m, 2H, CH₂), 1.57–1.36 (m, 4H, 2 × CH₂), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.2 (C), 136.0 (C), 133.0 (C), 130.3 (C), 129.8 (CH), 129.6 (C), 129.1 (C), 127.8 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (CH), 114.7 (CH), 114.7 (CH), 99.8 (CH), 36.2 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 288 (M⁺, 48), 245 (35), 232 (100)

EI-HRMS calcd. for C₂₀H₂₀N₂, 288.1626; found, 288.1630

6-Propyl-11H-indolo[3,2-c]quinoline (35cq)

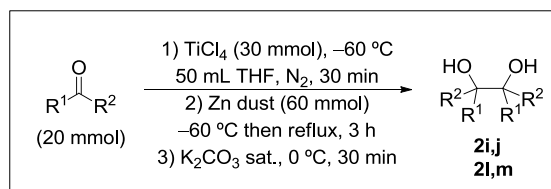
The general procedure was followed using 2-(2-nitrophenyl)-1H-indole (**34c**) (119 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (79 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **35cq** (78 mg, 66%) as a white solid. M.p.: 229–231 °C [lit.^{254e} 206–208 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.94–7.90 (m, 1H, ArH), 7.88 (dd, *J* = 2.7 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.82–7.77 (m, 1H, ArH), 7.48–7.37 (m, 2H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 4.0 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.83 (dd, *J* = 3.9 and 2.7 Hz, 1H, ArH), 2.99 (at, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.94 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.5 (C), 136.1 (C), 129.5 (CH), 127.3 (C), 126.9 (CH), 126.2 (C), 125.1 (CH), 114.2 (C), 113.7 (CH), 113.5 (CH), 106.4 (CH), 38.0 (CH₂), 22.1 (CH₂), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 210 (M⁺, 10), 195 (28), 182 (100)

EI-HRMS calcd. for C₁₄H₁₄N₂, 210.1157; found, 210.1157

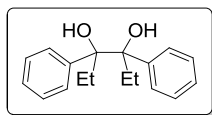
3.B Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines**3.B.1 Synthesis of starting materials****a) Synthesis of 1,2-diols **2i,j,l,m****

1,2-Diols **2i,j,l,m** were prepared from the corresponding ketone according to the literature.²⁸⁰

In an oven dried Schlenck flask (100 mL), the corresponding ketone (20 mmol) and anhydrous THF (50 mL) were added under an inert nitrogen atmosphere. The resulting solution was cooled to –60 °C and TiCl₄ (3.3 mL, 30 mmol) was added slowly via a syringe. The mixture was stirred for 30 min and Zn dust (3.93 g, 60 mmol) was added. Then, the obtained suspension was stirred and refluxed (70 °C) for 3 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, saturated aqueous K₂CO₃ (25 mL) was added slowly and stirred for 30 min. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite and washed with EtOAc. The filtrate was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc), except in case of 3,4-diethylhexane-3,4-diol **2j** which was obtained pure without need for further purification. For **2i**, **2l**, and **2m** the (*dl*)-diastereoisomer was obtained.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

3,4-Diphenylhexane-3,4-diol (**2i**)



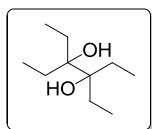
The general procedure was followed using propiophenone (20 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **2i** (1.14 g, 42%) as a white solid. M.p.: 87–89 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.33–7.11 (m, 10H, ArH), 2.59 (s, 2H, OH), 2.09 (dq, *J* = 14.7 and 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.71 (dq, *J* = 14.7 and 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 140.4 (2 × C), 128.4 (4 × CH), 127.2 (4 × CH), 127.0 (2 × CH), 82.0 (2 × C), 27.8 (2 × CH₂), 7.7 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 136 (M⁺-C₉H₁₀O, 43), 135 (100), 57 (26)

3,4-Diethylhexane-3,4-diol (**2j**)



The general procedure was followed using pentan-3-one (20 mmol) yielded **2j** (1.24 g, 71%) as a colourless oil.

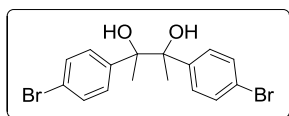
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.05 (s, 2H, OH), 1.66–1.52 (m, 8H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 12H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 79.0 (2 × C), 27.4 (4 × CH₂), 9.1 (4 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 145 (M⁺-C₂H₅, 7), 127 (35), 87 (100), 69 (16), 57 (96), 45 (35), 29 (20)

EI-HRMS [M+Na]⁺ calcd. for C₁₀H₂₂O₂Na, 197.1512; found, 197.1511

2,3-Bis(4-bromophenyl)butane-2,3-diol (**2l**)



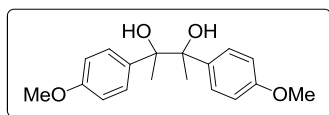
The general procedure was followed using 1-(4-bromophenyl)ethanone (20 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **2l** (920 mg, 23%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, ArH), 2.59 (s, 2H, OH), 1.45 (s, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 142.3 (2 × C), 130.4 (4 × CH), 129.3 (4 × CH), 121.6 (2 × C), 78.6 (2 × C), 24.8 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 201 (M⁺+2-C₈H₈BrO, 96), 199 (M⁺-C₈H₈BrO, 100), 43 (53)

2,3-Bis(4-methoxyphenyl)butane-2,3-diol (**2m**)

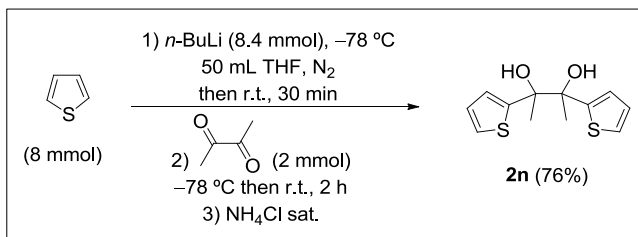


The general procedure was followed using 1-(4-methoxyphenyl)ethanone (20 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **2m** (1.45 g, 48%) as a white solid. M.p.:

94–96 °C.

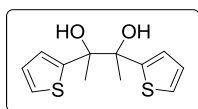
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, ArH), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, ArH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.68 (br s, 2H, OH), 1.45 (s, 6H, CH_3)
 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158.5 ($2 \times \text{C}$), 135.8 ($2 \times \text{C}$), 128.6 ($4 \times \text{CH}$), 112.4 ($4 \times \text{CH}$), 78.7 ($2 \times \text{C}$), 55.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.0 ($2 \times \text{CH}_3$)
EI-LRMS m/z (%): 151 ($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$, 100), 43 (26)

b) Synthesis of 1,2-diol **2n**



In an oven dried Schlenk flask (100 mL), thiophene (8 mmol) and anhydrous THF (50 mL) were added under an inert nitrogen atmosphere. The resulting solution was cooled to -78°C and then $n\text{-BuLi}$ (5.3 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 8.5 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 min. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C and, 2,3-butanedione (2 mmol) was added. After 10 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. Finally, it was quenched with aqueous saturated NH_4Cl (10 mL). THF was removed under reduced pressure and the residue was extracted with Et_2O (3×50 mL). The combined organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($n\text{-hexane}/\text{EtOAc}$, 5/1) to afford the desired product **2n**.

2,3-Di(thiophen-2-yl)butane-2,3-diol (**2n**)



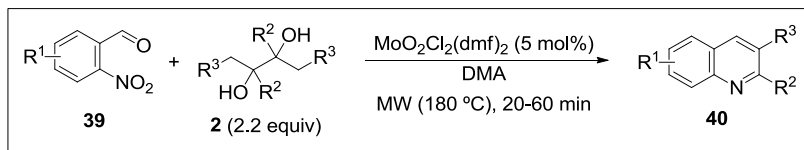
The procedure yielded **2h** (387 mg, 76%) as a yellowish solid ($dl/meso = 5/1$ mixture).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): *dl-2n* = 7.24 (dd, $J = 5.1$ and 1.1 Hz, 2H, ArH), 6.95 (dd, $J = 5.1$ and 3.6 Hz, 2H, ArH), 6.81 (dd, $J = 3.6$ and 1.1 Hz, 2H, ArH), 2.81 (br s, 2H, OH), 1.63 (s, 6H, CH_3); *meso-2n* = 7.19 (dd, $J = 5.1$ and 1.1 Hz, 2H, ArH), 6.93 (dd, $J = 5.0$ and 3.6 Hz, 2H, ArH), 6.84 (dd, $J = 3.6$ and 1.1 Hz, 2H, ArH), 2.69 (br s, 2H, OH), 1.68 (s, 6H, CH_3)
 $^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): *dl-2n* = 148.3 ($2 \times \text{C}$), 126.4 ($2 \times \text{CH}$), 125.5 ($2 \times \text{CH}$), 125.0 ($2 \times \text{CH}$), 78.6 ($2 \times \text{C}$), 26.2 ($2 \times \text{CH}_3$); *meso-2n* = 148.4 ($2 \times \text{C}$), 126.5 ($2 \times \text{CH}$), 124.8 ($2 \times \text{CH}$), 124.7 ($2 \times \text{CH}$), 78.7 ($2 \times \text{C}$), 26.3 ($2 \times \text{CH}_3$)

EI-LRMS m/z (%): 128 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{OS}$, 65), 127 (100), 43 (60)

ESI-HRMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$, 277.0327; found, 277.0327

3.B.2 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines **40** from *o*-nitrobenzaldehydes **39** and glycols **2**. General procedures

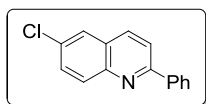


General procedure A: In a 10 mL reaction vessel, the corresponding 2-nitrobenzaldehyde **39** (0.5 mmol), 1,2-diol **2** (1.1 mmol) and anhydrous DMA (1 mL) were added. Then, MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol%) was added and the vessel was sealed with a septum. The reaction mixture was stirred for 20–60 min at 180 °C under microwave heating (maximum wattage: 150 W). After the reaction was completed (monitored by GC-MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (30 mL), and washed with a 1/1 mixture of 0.3 M aqueous NaOH/brine (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by deactivated silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to afford the corresponding quinoline **40**, unless otherwise stated. When methyl 3-formyl-4-nitrobenzoate (**39g**) was employed as starting material, the addition of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (PTSA) (95 mg, 0.5 mmol) was also required to obtain the desired product.

General procedure B: In a screw-cap sealed tube, the corresponding 2-nitrobenzaldehyde **39** (0.5 mmol), 1,2-diol **2** (1.1 mmol) and anhydrous DMA (1 mL) were added. Then, MoO₂Cl₂(dmf)₂ (18 mg, 10 mol%) was added and the tube was sealed. The reaction mixture was stirred for 2 h at 180 °C (oil bath temperature). After the reaction was completed (monitored by GC-MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (30 mL), and washed with a 1/1 mixture of 0.3 M aqueous NaOH/brine (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by deactivated silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to afford the corresponding quinoline **40**.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

6-Chloro-2-phenylquinoline (**40ag**)



The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 20 min. Purification by column chromatography (*n*-

hexane/EtOAc, 30/1) yielded **40ag** (90 mg, 75%) as a white solid. M.p.: 105–107 °C [lit.³⁰³ 108–109 °C]. This product was also prepared under conventional heating following general procedure **B** and it was obtained with 61% yield.

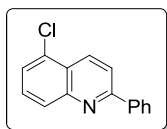
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.18–8.13 (m, 2H, ArH), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 9.1 and 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.57–7.44 (m, 3H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.6 (C), 146.7 (C), 139.3 (C), 135.9 (CH), 132.0 (C), 131.4 (CH), 130.7 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (2 × CH), 127.8 (C), 127.6 (2 × CH), 126.2 (CH), 119.9 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 241 (M⁺+2, 32), 240 (M⁺+1, 30), 239 (M⁺, 100), 238 (48), 204 (35), 203 (20)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₁₁ClN, 240.0575; found, 240.0582

5-Chloro-2-phenylquinoline (40bg)



The general procedure **A** was followed using 2-chloro-6-nitrobenzaldehyde (**39b**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40bg** (87 mg, 73%) as a white solid. M.p.: 91–93 °C.

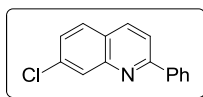
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 8.22–8.14 (m, 2H, ArH), 8.13–8.08 (m, 1H, ArH), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.67–7.46 (m, 5H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.0 (C), 149.0 (C), 139.1 (C), 133.7 (CH), 131.3 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (2 × CH), 129.0 (CH), 127.7 (2 × CH), 126.3 (CH), 125.4 (C), 119.8 (CH)

EI-LRMS *m/z* (%): 241 (M⁺+2, 34), 240 (M⁺+1, 30), 239 (M⁺, 100), 238 (50), 204 (42), 203 (21)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₁₁ClN, 240.0575; found, 240.0580

7-Chloro-2-phenylquinoline (40cg)



The general procedure **A** was followed using 4-chloro-2-nitrobenzaldehyde³⁰⁴ (**39c**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 30 min. Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **40cg** (96 mg, 80%) as a pale-yellow solid. M.p.: 110–111 °C [lit.³⁰⁵ 105–106 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.30–8.08 (m, 4H, ArH), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.64–7.41 (m, 4H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.4 (C), 148.8 (C), 139.3 (C), 136.7 (CH), 135.6 (C), 129.8 (CH), 129.0 (2 × CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (CH), 125.7 (C), 119.3 (CH)

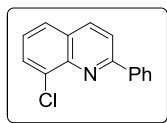
³⁰³C. Li, J. Li, Y. An, J. Peng, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12189.

³⁰⁴R. Ganesan Gobi, M. K. Arasambattu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1418.

³⁰⁵R. Wang, H. Fan, W. Zhao, F. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3558.

EI-LRMS m/z (%): 241 (M^{+2} , 34), 240 (M^{+1} , 35), 239 (M^{+} , 100), 238 (50), 204 (42), 203 (20)

8-Chloro-2-phenylquinoline (40dg)



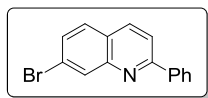
The general procedure **A** was followed using 3-chloro-2-nitrobenzaldehyde ³⁰⁶ (**39d**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **40dg** (86 mg, 72%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.34–8.27 (m, 2H, ArH), 8.24 (dd, J = 8.6 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.98 (dd, J = 8.6 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.85 (dd, J = 7.5 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.75 (dd, J = 8.2 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.58–7.52 (m, 2H, ArH), 7.51–7.47 (m, 1H, ArH), 7.46–7.41 (m, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.6 (C), 144.5 (C), 139.2 (C), 137.3 (CH), 134.2 (C), 129.9 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 128.6 (C), 127.8 (2 \times CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 119.5 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 241 (M^{+2} , 27), 240 (M^{+1} , 41), 239 (M^{+} , 100), 238 (41), 204 (42)

8-Chloro-2-phenylquinoline (40eg)



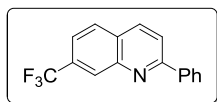
The general procedure **A** was followed using 4-bromo-2-nitrobenzaldehyde (**39e**) (115 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 30 min. Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **40eg** (108 mg, 76%) as a white solid. M.p.: 115–117 °C [lit.³⁰⁷ 114–115 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 8.18–8.14 (m, 2H, ArH), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.61 (ddd, J = 8.6, 1.9 and 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.57–7.48 (m, 3H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.2 (C), 149.0 (C), 139.2 (C), 136.7 (CH), 132.1 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (2 \times CH), 128.8 (CH), 127.7 (2 \times CH), 125.9 (C), 123.8 (C), 119.3 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 285 (M^{+2} , 96), 284 (M^{+1} , 50), 283 (M^{+} , 100), 282 (36), 204 (52), 203 (35)

2-Phenyl-7-(trifluoromethyl)quinoline (40fg)



The general procedure **A** was followed using 2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**39f**) (110 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol).

³⁰⁶F. Bischoff, D. Berthelot, M. De Cleyn, G. MacDonald, G. Minne, D. Oehlich, S. Pieters, M. Surkyn, A. A. Trabanco, G. Tresadern, S. Van Brandt, I. Velter, M. Zaja, H. Borghys, C. Masungi, M. Mercken, H. J. M. Gijssen, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9089.

Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 30/1) yielded **40fg** (101 mg, 74%) as a white solid. M.p.: 89–91 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.50 (s, 1H, ArH), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.21–8.16 (m, 2H, ArH), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.69 (dd, *J* = 8.5 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.59–7.47 (m, 3H, ArH)

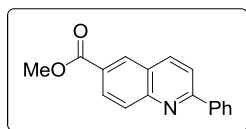
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.7 (C), 147.4 (C), 139.0 (C), 136.7 (CH), 131.6 (q, ²*J*_{C-F} = 32.8 Hz, C), 130.0 (CH), 129.1 (2 × CH), 128.8 (CH), 128.7 (q, ⁴*J*_{C-F} = 0.9 Hz, C), 127.7 (2 × CH), 127.7 (q, ³*J*_{C-F} = 4.6 Hz, CH), 124.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz, C), 122.0 (q, ³*J*_{C-F} = 3.2 Hz, CH), 120.8 (CH)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃), δ (ppm): –62.6

EI-LRMS *m/z* (%): 273 (M⁺, 100), 272 (63), 204 (35)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₁₁F₃N, 274.0838; found, 274.0842

Methyl 2-phenylquinoline-6-carboxylate (**40gg**)



The general procedure **A** was followed using methyl 3-formyl-4-nitrobenzoate (**39g**) (105 mg, 0.5 mmol), 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol) and PTSA (95 mg, 0.5 mmol). Reaction time: 60 min. Isolation by precipitation in Et₂O yielded **40gg** (112 mg, 85%) as a white solid. M.p.: 177–178 °C [lit.³⁰⁷ 166–168 °C].

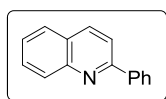
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, ArH), 8.34–8.28 (m, 2H, ArH), 8.22–8.16 (m, 3H, ArH), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.58–7.46 (m, 3H, ArH), 4.00 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.8 (C), 159.4 (C), 150.2 (C), 139.1 (C), 138.1 (CH), 130.7 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.7 (C), 126.3 (C), 119.7 (CH), 52.5 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 263 (M⁺, 100), 232 (93), 204 (29), 203 (28)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₁₄NO₂, 264.1019; found, 264.1021

2-Phenylquinoline (**40hg**)



The general procedure **A** was followed using 2-nitrobenzaldehyde (**39h**) (76 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 40 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40hg** (83 mg, 81%) as a white solid. M.p.: 81–83 °C [lit.³⁰⁸ 83–84 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 8.21–8.15 (m, 3H, ArH), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.83 (dd, *J* = 8.1 and 0.7 Hz, 1H, ArH), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9 and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.58–7.50 (m, 3H, ArH), 7.50–7.44 (m, 1H, ArH)

³⁰⁷J. S. Mahanty, M. De, P. Das, N. G. Kundu, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13397.

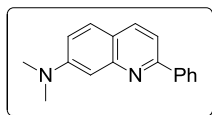
³⁰⁸S. Yao, K. Zhou, J. Wang, H. Cao, L. Yu, J. Wu, P. Qiu, Q. Xu, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2945.

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.5 (C), 148.4 (C), 139.8 (C), 136.9 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (2 \times CH), 127.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 127.3 (C), 126.4 (CH), 119.1 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 205 (M^+ , 100), 204 (95)

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}$, 206.0964; found, 206.0962

***N,N*-Dimethyl-2-phenylquinolin-7-amine (40ig)**



The general procedure **A** was followed using 4-(dimethylamino)-2-nitrobenzaldehyde (**39i**) (97 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40ig** (88 mg, 71%) as a yellow oil.

yielded **40ig** (88 mg, 71%) as a yellow oil.

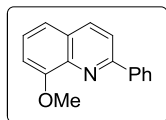
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.14–8.09 (m, 2H, *ArH*), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, *ArH*), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, *ArH*), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, *ArH*), 7.54–7.48 (m, 2H, *ArH*), 7.47–7.41 (m, 1H, *ArH*), 7.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, *ArH*), 7.16 (dd, $J = 9.0$ and 2.6 Hz, 1H, *ArH*), 3.12 (s, 6H, 2 \times NCH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.9 (C), 151.6 (C), 150.2 (C), 140.5 (C), 136.4 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.2 (CH), 127.7 (2 \times CH), 120.1 (C), 116.3 (CH), 115.4 (CH), 107.5 (CH), 40.8 (2 \times CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 248 (M^+ , 100), 247 (62), 204 (18)

ESI-HRMS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$, 249.1386; found, 249.1395

8-Methoxy-2-phenylquinoline (40jg)



The general procedure **A** was followed using 3-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (**39j**) (91 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1)

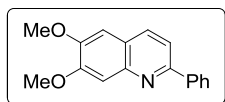
yielded **40jg** (95 mg, 81%) as a pale-yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.23–8.16 (m, 3H, *ArH*), 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, *ArH*), 7.56–7.37 (m, 5H, *ArH*), 7.07 (dd, $J = 7.2$ and 1.6 Hz, 1H, *ArH*), 4.10 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156.4 (C), 155.7 (C), 140.3 (C), 139.9 (C), 136.9 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (2 \times CH), 128.4 (C), 127.8 (2 \times CH), 126.6 (CH), 119.6 (CH), 119.5 (CH), 108.2 (CH), 56.3 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 235 (M^+ , 68), 234 (100), 206 (41), 205 (33), 204 (40)

6,7-Dimethoxy-2-phenylquinoline (40kg)



The general procedure **A** was followed using 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyde (**39k**) (106 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **40kg** (96 mg, 72%) as a white solid. M.p.: 131–133 $^\circ\text{C}$ [lit.^{276b} 132–134 $^\circ\text{C}$].

yielded **40kg** (96 mg, 72%) as a white solid. M.p.: 131–133 $^\circ\text{C}$ [lit.^{276b} 132–134 $^\circ\text{C}$].

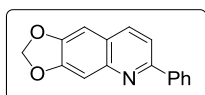
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.13–8.08 (m, 2H, ArH), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.55–7.47 (m, 3H, ArH), 7.46–7.40 (m, 1H, ArH), 7.06 (s, 1H, ArH), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.4 (C), 152.6 (C), 149.7 (C), 145.3 (C), 140.0 (C), 135.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 122.8 (C), 117.4 (CH), 108.4 (CH), 105.0 (CH), 56.3 (CH₃), 56.1 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 265 (M⁺, 100), 250 (15), 222 (27), 179 (15)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₁₆NO₂, 266.1176; found, 266.1177

6-Phenyl-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline (40lg)



The general procedure **A** was followed using 6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (**39l**) (98 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol).

Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40lg** (95 mg, 76%) as a colourless needles. M.p.: 110–112 °C [lit.³⁰⁵ 110–111 °C]. This product was also prepared under conventional heating following general procedure **B** and it was obtained with 57% yield.

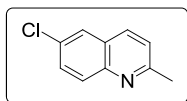
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.14–8.07 (m, 2H, ArH), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.54–7.40 (m, 4H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH), 6.09 (s, 2H, OCH₂O)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.4 (C), 150.9 (C), 147.8 (C), 146.6 (C), 139.8 (C), 135.6 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (2 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 124.2 (C), 117.3 (CH), 106.3 (CH), 102.6 (CH), 101.8 (CH₂)

EI-LRMS m/z (%): 249 (M⁺, 100), 248 (32), 190 (26)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₁₂NO₂, 250.0863; found, 250.0865

6-Chloro-2-methylquinoline (40aa)



The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography in the absence of light (*n*-hexane/EtOAc, 10/1)

yielded **40aa** (37 mg, 42%) as a yellowish solid. M.p.: 92–94 °C [lit.³⁰⁹ 82–83 °C].

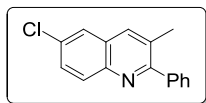
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, J = 3.4 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.61 (dd, J = 9.0 and 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH), 2.73 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.5 (C), 146.3 (C), 135.4 (CH), 131.4 (C), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 127.2 (C), 126.3 (CH), 123.0 (CH), 25.5 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 179 (M⁺+2, 31), 177 (M⁺, 100), 115 (18)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₀H₉ClN, 178.0418; found, 178.0425

³⁰⁹S.-L. Zhang, Z.-Q. Deng, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8966.

6-Chloro-3-methyl-2-phenylquinoline (40ai)

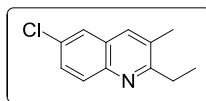
The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 3,4-diphenylhexane-3,4-diol (**2i**) (297 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 30/1) yielded **40ai** (86 mg, 68%) as a white solid. M.p.: 81–83 °C [lit.³¹⁰ 76–80 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar*H*), 7.91 (s, 1H, Ar*H*), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.61–7.55 (m, 3H, Ar*H*), 7.53–7.41 (m, 3H, Ar*H*), 2.46 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160.8 (C), 145.0 (C), 140.5 (C), 135.9 (CH), 132.1 (C), 131.0 (CH), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.9 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.2 (C), 125.4 (CH), 20.8 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 255 (M⁺+2, 12), 254 (M⁺+1, 35), 253 (M⁺, 38), 252 (100), 216 (13)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₆H₁₃ClN, 254.0731; found, 254.0732

6-Chloro-2-ethyl-3-methylquinoline (40aj)

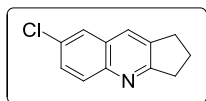
The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 3,4-diethylhexane-3,4-diol (**2j**) (192 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 35/1) yielded **40aj** (74 mg, 72%) as a yellowish solid. M.p.: 45–47 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Ar*H*), 7.69 (s, 1H, Ar*H*), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.51 (dd, *J* = 9.0 and 2.3 Hz, 1H, Ar*H*), 2.95 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 163.7 (C), 145.1 (C), 134.8 (CH), 131.2 (C), 130.7 (C), 130.3 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (C), 125.4 (CH), 29.5 (CH₂), 19.2 (CH₃), 12.7 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 207 (M⁺+2, 22), 206 (M⁺+1, 40), 205 (M⁺, 66), 204 (100), 177 (22)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₃ClN, 206.0731; found, 206.0740

7-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (40ak)

The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and [1,1'-bi(cyclopentane)]-1,1'-diol (**2k**) (187 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40ak** (75 mg, 74%) as a brownish solid. M.p.: 115–117 °C [lit.³¹¹ 118–119 °C].

³¹⁰X. Li, Q. Xing, P. Li, J. Zhao, F. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 618.

³¹¹K. Ohta, H. Shimizu, Y. Nomura, *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, 5, 846.

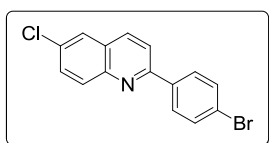
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.54 (dd, J = 8.9 and 2.3 Hz, 1H, ArH), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.08 (td, J = 7.6 and 1.2 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (quin, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 168.4 (C), 145.8 (C), 136.9 (C), 131.3 (C), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (C), 126.3 (CH), 34.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 23.7 (CH₂)

EI-LRMS m/z (%): 205 (M⁺+2, 32), 204 (M⁺+1, 27), 203 (M⁺, 100), 202 (45), 168 (99), 167 (61)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₁ClN, 204.0575; found, 204.0575

2-(4-Bromophenyl)-6-chloroquinoline (40al)



The general procedure A was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-bis(4-bromophenyl)butane-2,3-diol (**2l**) (440 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **40al** (91

mg, 57%) as a white solid. M.p.: 175–177 °C [lit.³¹² 174–175 °C].

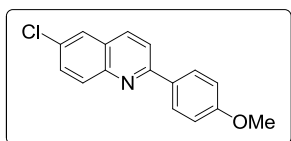
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.69–7.62 (m, 3H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.3 (C), 146.7 (C), 138.1 (C), 136.2 (CH), 132.3 (C), 132.2 (2 × CH), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 129.1 (2 × CH), 127.9 (C), 126.3 (CH), 124.4 (C), 119.4 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 321 (M⁺+4, 22), 319 (M⁺+2, 100), 317 (M⁺, 80), 238 (40), 203 (28)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₅H₁₀BrClN, 317.9680; found, 317.9681

6-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)quinoline (40am)



The general procedure A was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-bis(4-methoxyphenyl)butane-2,3-diol (**2m**) (333 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **40am**

(71 mg, 53%) as a white solid. M.p.: 161–163 °C [lit.³¹² 162 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.63 (dd, J = 8.9 and 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, OCH₃)

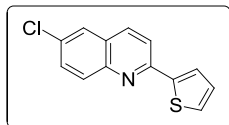
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.1 (C), 157.2 (C), 146.8 (C), 135.8 (CH), 131.8 (C), 131.6 (C), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 129.0 (2 × CH), 127.6 (C), 126.2 (CH), 119.5 (CH), 114.4 (2 × CH), 55.5 (CH₃)

³¹²D. Shi, L. Rong, C. Shi, Q. Zhuang, X. Wang, S. Tu, H. Hu, *Synthesis* **2005**, 717.

EI-LRMS m/z (%): 271 ($M^+ + 2$, 35), 269 (M^+ , 100), 254 (21), 226 (19), 191 (24)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{13}ClNO$, 270.0680; found, 270.0683

6-Chloro-2-(thiophen-2-yl)quinoline (40an)



The general procedure **A** was followed using 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**39a**) (93 mg, 0.5 mmol) and 2,3-di(thiophen-2-yl)butane-2,3-diol (**2n**) (280 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 50/1) yielded **40an** (61 mg, 50%) as a yellowish solid. M.p.: 108–110 °C [lit.³¹² 107–109 °C].

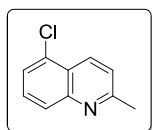
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.03 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, ArH), 8.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.74–7.70 (m, 2H, ArH), 7.61 (dd, $J = 8.8$ and 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (ddd, $J = 5.0, 3.6$ and 0.5 Hz, 1H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 152.7 (C), 146.6 (C), 145.0 (C), 135.8 (CH), 131.8 (C), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (C), 126.3 (CH), 126.3 (CH), 118.6 (CH)

EI-LRMS m/z (%): 247 ($M^+ + 2$, 37), 245 (M^+ , 100)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. for $C_{13}H_9ClNS$, 246.0139; found, 246.0142

5-Chloro-2-methylquinoline (40ba)



The general procedure **A** was followed using 2-chloro-6-nitrobenzaldehyde (**39b**) (93 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography in the absence of light (*n*-hexane/EtOAc, 5/1) yielded **40ba** (34 mg, 38%) as a yellowish solid. M.p.: 47–49 °C [lit.³¹² 48–50 °C].

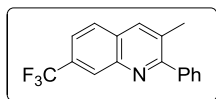
¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.56 (dd, $J = 7.7$ and 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH), 2.78 (s, 3H, CH_3)

¹³C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 160.0 (C), 148.6 (C), 133.2 (CH), 131.4 (C), 129.3 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (C), 123.0 (CH), 25.4 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 179 ($M^+ + 2$, 33), 177 (M^+ , 100), 115 (14)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. for $C_{10}H_9ClN$, 178.0418; found, 178.0424

3-Methyl-2-phenyl-7-(trifluoromethyl)quinoline (40fi)



The general procedure **A** was followed using 2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**39f**) (110 mg, 0.5 mmol) and 3,4-diphenylhexane-3,4-diol (**2i**) (297 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 30/1) yielded **40fi** (99 mg, 69%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.46 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.69 (dd, $J = 8.5$ and 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.63–7.57 (m, 2H, ArH), 7.55–7.46 (m, 3H, ArH), 2.51 (s, 3H, CH_3)

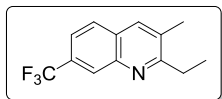
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.1 (C), 145.5 (C), 140.2 (C), 136.7 (CH), 131.7 (C), 130.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz, C), 129.1 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz, C), 128.9 (2 \times CH), 128.8 (CH), 128.6 (2 \times CH), 128.0 (CH), 127.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$ Hz, CH), 124.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz, C), 122.2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, CH), 20.9 (CH_3)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -62.6

EI-LRMS m/z (%): 287 (M^+ , 32), 286 (100)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}$, 288.0995; found, 288.0997

2-Ethyl-3-methyl-7-(trifluoromethyl)quinoline (40fj)



The general procedure **A** was followed using 2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**39f**) (110 mg, 0.5 mmol) and 3,4-diethylhexane-3,4-diol (**2j**) (192 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 100/1 to 40/1) yielded **40fj** (73 mg, 61%) as a colourless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.36 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (dd, $J = 8.5$ and 1.7 Hz, 1H, ArH), 3.02 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.52 (s, 3H, CH_3), 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3)

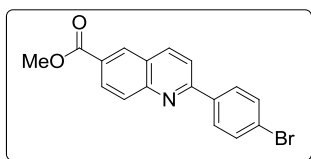
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.0 (C), 145.4 (C), 135.7 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz, CH), 132.0 (C), 130.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz, C), 128.9 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1.0$ Hz, C), 127.9 (CH), 126.2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz, CH), 124.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz, C), 121.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, CH), 29.5 (CH_2), 19.4 (CH_3), 12.6 (CH_3)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -62.5

EI-LRMS m/z (%): 239 (M^+ , 64), 238 (100), 211 (20)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}$, 240.0992; found, 240.0996

Methyl 2-(4-bromophenyl)quinoline-6-carboxylate (40gl)



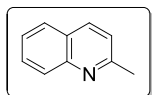
The general procedure **A** was followed using methyl 3-formyl-4-nitrobenzoate (**39g**) (105 mg, 0.5 mmol), 2,3-bis(4-bromophenyl)butane-2,3-diol (**2l**) (440 mg, 1.1 mmol) and PTSA (95 mg, 0.5 mmol). Reaction time: 60 min. Isolation by precipitation in Et_2O yielded **40gl** (152 mg, 89%) as a white solid. M.p.: 229–231 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + 1$ drop TFA-*d*), δ (ppm): 9.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH), 8.86 (s, 1H, ArH), 8.64 (dd, $J = 9.0$ and 1.2 Hz, 1H, ArH), 8.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 4.05 (s, 3H, OCH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{CDCl}_3 + 1$ drop TFA-*d*), δ (ppm): 165.3 (C), 156.3 (C), 147.5 (CH), 140.7 (C), 135.2 (CH), 133.6 (2 \times CH), 131.7 (C), 131.2 (CH), 130.6 (2 \times CH), 130.0 (C), 129.1 (C), 127.1 (C), 121.9 (CH), 121.9 (CH), 53.4 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 343 ($\text{M}^+ + 2$, 100), 341 (M^+ , 99), 312 (68), 310 (70), 203 (37)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2$, 342.0124; found, 342.0124

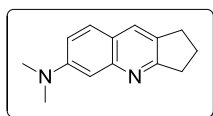
2-Methylquinoline (40ha)

The general procedure **A** was followed using 2-nitrobenzaldehyde (**39h**) (76 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography in the absence of light (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **40ha** (31 mg, 44%) as a brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.04–7.94 (m, 2H, ArH), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.64 (at, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.43 (at, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 2.71 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.0 (C), 147.9 (C), 136.2 (CH), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 126.5 (C), 125.7 (CH), 122.0 (CH), 25.4 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 143 (M⁺, 100), 128 (16), 115 (18)

***N,N*-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-6-amine (40ik)**

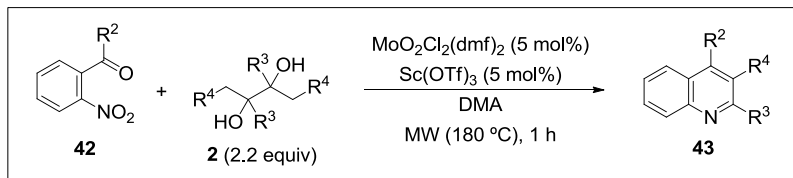
The general procedure **A** was followed using 4-(dimethylamino)-2-nitrobenzaldehyde (**39i**) (97 mg, 0.5 mmol) and [1,1'-bi(cyclopentane)]-1,1'-diol (**2k**) (187 mg, 1.1 mmol). Reaction time: 60 min. Purification by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **40ik** (73 mg, 69%) as a brownish solid. M.p.: 79–82 °C [lit.³¹³ 104–106 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.71 (s, 1H, ArH), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH), 7.07 (dd, *J* = 9.0 and 2.6 Hz, 1H, ArH), 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.06 (s, 6H, 2 × NCH₃), 3.00 (td, *J* = 7.6 and 1.4 Hz, 2H, CH₂), 2.15 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.9 (C), 150.8 (C), 149.3 (C), 131.5 (C), 130.2 (CH), 128.0 (CH), 120.0 (C), 115.3 (CH), 107.2 (CH), 40.7 (2 × CH₃), 34.8 (CH₂), 30.5 (CH₂), 23.7 (CH₂)

EI-LRMS *m/z* (%): 212 (M⁺, 100), 211 (83), 168 (17)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₁₇N₂, 213.1386; found, 213.1386

3.B.3 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines **43 from *o*-nitrophenyl ketones **42** and glycols **2**. General procedure**

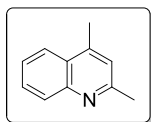
General procedure A: In a 10 mL reaction vessel, the corresponding 2-nitrophenyl ketone **42** (0.5 mmol), 1,2-diol **2** (1.1 mmol) and anhydrous DMA (1 mL) were added. Then, MoO₂Cl₂(dmf)₂ (9 mg, 5 mol%) and Sc(OTf)₃ (12 mg, 5 mol%) were added and the vessel was sealed with a septum. The reaction mixture

³¹³M. Austin, O. J. Egan, R. Tully, A. C. Pratt, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3778.

was stirred for 1 h at 180 °C under microwave heating (150 W). After the reaction was completed (monitored by GC-MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (30 mL), and washed with a 1/1 mixture of 0.3 M aqueous NaOH/brine (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by deactivated silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to afford the corresponding quinolines **43**.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

2,4-Dimethylquinoline (43aa)



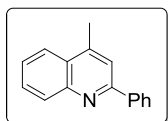
The general procedure was followed using 2'-nitroacetophenone (**42a**) (83 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **43aa** (46 mg, 59%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.04 (dd, *J* = 8.4 and 0.6 Hz, 1H, ArH), 7.96 (dd, *J* = 8.3 and 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.69 (ddd, *J* = 8.4, 6.9 and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.52 (ddd, *J* = 8.2, 6.9 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, ArH), 2.72 (s, 3H, CH₃), 2.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.8 (C), 147.9 (C), 144.3 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 126.7 (C), 125.5 (CH), 123.7 (CH), 122.8 (CH), 25.4 (CH₃), 18.7 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 157 (M⁺, 100), 156 (21), 115 (13)

4-Methyl-2-phenylquinoline (43ag)



The general procedure was followed using 2'-nitroacetophenone (**42a**) (83 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **43ag** (63 mg, 57%) as a brown solid. M.p.: 64–66 °C [lit.³¹⁴ 65–67 °C].

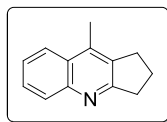
M.p.: 64–66 °C [lit.³¹⁴ 65–67 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.24–8.13 (m, 3H, ArH), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.77–7.69 (m, 2H, ArH), 7.59–7.43 (m, 4H, ArH), 2.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 157.1 (C), 148.2 (C), 144.8 (C), 139.8 (C), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 127.2 (C), 126.0 (CH), 123.6 (CH), 119.7 (CH), 19.0 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 219 (M⁺, 100), 218 (44), 204 (73)

³¹⁴B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, G. Ruffolo, P. Plastina, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6873.

9-Methyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (43ak)

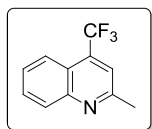
The general procedure was followed using 2'-nitroacetophenone (**42a**) (83 mg, 0.5 mmol) and [1,1'-bi(cyclopentane)]-1,1'-diol (**2k**) (187 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **43ak** (48 mg, 52%) as a beige

solid. M.p.: 66–68 °C [lit.³¹⁵ 64–65 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.66–7.55 (m, 1H, ArH), 7.51–7.42 (m, 1H, ArH), 3.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 2.55 (s, 3H, CH₃), 2.18 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.1 (C), 147.6 (C), 138.1 (C), 134.1 (C), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (C), 125.3 (CH), 123.4 (CH), 35.2 (CH₂), 29.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 15.0 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 183 (M⁺, 50), 182 (33), 168 (100), 167 (36)

2-Methyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (43ba)

The general procedure **B** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(2-nitrophenyl)ethanone²⁸² (**42b**) (110 mg, 0.5 mmol) and pinacol (**2a**) (130 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **43ba** (74 mg, 70%)

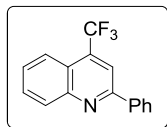
as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.16–8.07 (m, 2H, ArH), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 7.0 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.66–7.61 (m, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 2.82 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.5 (C), 148.9 (C), 134.5 (q, ²*J*_{C-F} = 31.4 Hz, C), 131.5 (q, ³*J*_{C-F} = 4.1 Hz, C), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 123.9 (q, ⁴*J*_{C-F} = 2.8 Hz, CH), 123.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 274.6 Hz, C), 119.1 (q, ³*J*_{C-F} = 5.2 Hz, CH), 25.5 (CH₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃), δ (ppm): –61.6

EI-LRMS *m/z* (%): 211 (M⁺, 100)

2-Phenyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (43bg)

The general procedure was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(2-nitrophenyl)ethanone²⁸² (**42b**) (110 mg, 0.5 mmol) and 2,3-diphenylbutane-2,3-diol (**2g**) (267 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1)

yielded **43bg** (85 mg, 62%) as a pale-yellow solid. M.p.: 36.5–38.5 °C [lit.^{281a} 37–39 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.28 (ddd, *J* = 8.5, 1.4 and 0.7 Hz, 1H, ArH), 8.24–8.12 (m, 4H, ArH), 7.82 (ddd, *J* = 8.4, 6.9 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.66 (ddd, *J* = 8.4, 6.9 and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.60–7.48 (m, 3H, ArH)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.8 (C), 149.3 (C), 138.6 (C), 135.2 (q, ²*J*_{C-F} = 31.5 Hz, C), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (2 × CH), 128.0

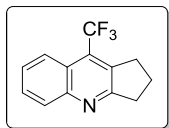
³¹⁵V. Sridharan, P. Ribelles, M. T. Ramos, J. C. Menéndez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5715.

(CH), 127.6 (2 × CH), 124.0 (q, $^4J_{C-F} = 2.2$ Hz, CH), 123.8 (q, $^1J_{C-F} = 274.7$ Hz, C), 122.0 (q, $^3J_{C-F} = 1.3$ Hz, C), 116.1 (q, $^3J_{C-F} = 5.4$ Hz, CH)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -61.5

EI-LRMS m/z (%): 273 (M^+ , 100), 272 (30), 204 (38)

9-(Trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (43bk)



The general procedure **B** was followed using 2,2,2-trifluoro-1-(2-nitrophenyl)ethanone²⁸² (**42b**) (110 mg, 0.5 mmol) and [1,1'-bi(cyclopentane)]-1,1'-diol (**2k**) (187 mg, 1.1 mmol). Purification by column chromatography (gradient *n*-hexane/EtOAc, 20/1 to 5/1) yielded **43bk** (52 mg, 44%) as a yellow solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.12–8.02 (m, 2H, ArH), 7.72–7.62 (m, 1H, ArH), 7.54 (ddd, $J = 8.3, 6.9$ and 1.2 Hz, 1H, ArH), 3.36–3.26 (m, 2H, CH_2), 3.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.19 (quin, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH_2)

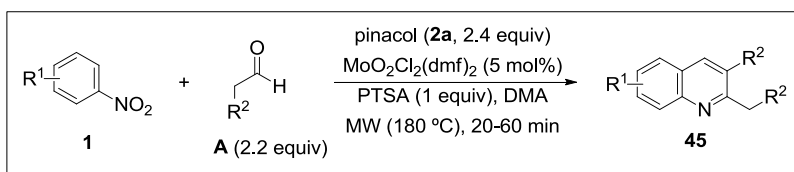
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 168.4 (C), 148.2 (C), 134.1 (q, $^3J_{C-F} = 2.4$ Hz, C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (q, $^2J_{C-F} = 31.4$ Hz, C), 127.1 (CH), 124.7 (q, $^1J_{C-F} = 276.4$ Hz, C), 124.1 (q, $^4J_{C-F} = 3.1$ Hz, CH), 122.3 (q, $^3J_{C-F} = 1.5$ Hz, C), 34.5 (CH_2), 31.3 (q, $^4J_{C-F} = 3.2$ Hz, CH_2), 23.0 (q, $^5J_{C-F} = 1.4$ Hz, CH_2)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), δ (ppm): -56.10 (q, $J = 2.8$ Hz)

EI-LRMS m/z (%): 237 (M^+ , 100), 236 (44), 168 (82), 167 (42)

ESI-HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}$, 238.0838; found, 238.0843

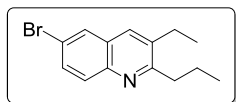
3.B.4 Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed synthesis of quinolines **45** from nitroarenes **1** and aldehydes **A** via pinacol reduction. General procedure



General procedure: In a 10 mL reaction vessel, the corresponding nitroarene **1** (0.5 mmol), anhydrous DMA (1 mL), the corresponding aldehyde **A** (1.2–1.9 mmol) and pinacol (**2a**) (142 mg, 1.2 mmol) were added. Then, *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (PTSA) (95 mg, 0.5 mmol) and $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (9 mg, 5 mol%) was added and the vessel was sealed with a septum. The reaction mixture was stirred for 15–60 min at 180 °C with microwave heating (150 W) in a screw-cap sealed tube. After the nitroarene **1** was consumed (monitored by GC/MS), the mixture was cooled to room temperature, diluted with Et_2O (30 mL), and washed with 0.3 M aqueous NaOH (3 × 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by deactivated silica gel flash column chromatography (*n*-hexane/EtOAc) to afford the corresponding quinolines **45**.

The spectral data of known compounds are found to be in good agreement with the reported data.

6-Bromo-3-ethyl-2-propylquinoline (45aq)



The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45aq** (101 mg, 72%) as a

colourless oil.

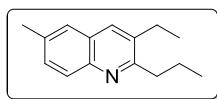
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.88 (s, 1H, ArH), 7.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.66 (dd, $J = 9.0$ and 2.2 Hz, 1H, ArH), 2.96–2.90 (m, 2H, CH₂), 2.82 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.82 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.7 (C), 145.1 (C), 136.5 (C), 132.9 (CH), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (C), 119.3 (C), 37.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 279 (M⁺+2, 20), 277 (M⁺, 21), 264 (36), 262 (40), 251 (95), 250 (66), 249 (100), 248 (68)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₄H₁₆BrN, 277.0466; found, 277.0465

3-Ethyl-6-methyl-2-propylquinoline (45bq)



The general procedure was followed using 1-methyl-4-nitrobenzene (**1b**) (69 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 100/1) yielded **45bq** (81 mg, 76%) as a

colourless oil.

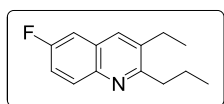
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.43 (dd, $J = 8.6$ and 1.7 Hz, 1H, ArH), 2.98–2.88 (m, 2H, CH₂), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.82 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.1 (C), 145.1 (C), 135.4 (C), 135.3 (C), 133.4 (CH), 130.7 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (C), 125.9 (CH), 37.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 213 (M⁺, 29), 198 (48), 185 (100), 184 (75)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₅H₁₉N, 213.1517; found, 213.1517

3-Ethyl-6-fluoro-2-propylquinoline (45dq)



The general procedure was followed using 1-fluoro-4-nitrobenzene (**1d**) (71 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45dq** (66 mg, 61%) as a

colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.00 (dd, $J = 9.1$ and 5.3 Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.38 (dd, $J = 8.7$ and 2.9 Hz, 1H, ArH), 7.32 (dd, $J = 8.6$ and 3.0 Hz, 1H, ArH), 2.96–2.90 (m, 2H, CH₂), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.82 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

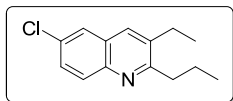
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.4 (d, $^4J_{C-F} = 2.8$ Hz, C), 160.1 (d, $^1J_{C-F} = 246.1$ Hz, C), 143.6 (d, $^5J_{C-F} = 0.8$ Hz, C), 136.4 (d, $^6J_{C-F} = 0.7$ Hz, C), 133.4 (d, $^4J_{C-F} = 5.2$ Hz, CH), 131.0 (d, $^3J_{C-F} = 9.2$ Hz, CH), 128.0 (d, $^3J_{C-F} = 10.0$ Hz, C), 118.5 (d, $^2J_{C-F} = 25.5$ Hz, CH), 110.0 (d, $^2J_{C-F} = 21.5$ Hz, CH), 37.8 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.5 (CH₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃), δ (ppm): -115.2

EI-LRMS m/z (%): 217 (M⁺, 24), 202 (47), 189 (100), 188 (79)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₄H₁₆FN, 217.1267; found, 217.1267

6-Chloro-3-ethyl-2-propylquinoline (45gq)



The general procedure was followed using 1-chloro-2-nitrobenzene (**1g**) (79 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **45gq** (77 mg, 66%) as a

yellowish oil.

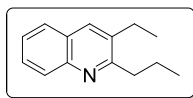
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.51 (dd, $J = 8.9$ and 2.3 Hz, 1H, ArH), 2.94–2.88 (m, 2H, CH₂), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.81 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.4 (C), 144.9 (C), 136.5 (C), 132.9 (CH), 131.2 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (C), 125.6 (CH), 37.8 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.3 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 235 (M⁺+2, 8), 233 (M⁺, 23), 218 (45), 207 (34), 206 (34), 205 (100), 204 (70)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₄H₁₆ClN, 233.0971; found, 233.0970

3-Ethyl-2-propylquinoline (45βq)



The general procedure was followed using nitrobenzene (**1β**) (62 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **45βq** (71 mg, 71%) as a colourless oil.

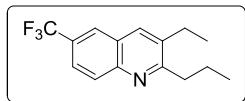
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.02 (dd, $J = 8.5$ and 0.4 Hz, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.72 (dd, $J = 8.1$ and 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.60 (ddd, $J = 8.4$, 6.9 and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.60 (ddd, $J = 8.1$, 6.9 and 1.2 Hz, 1H, ArH), 3.00–2.92 (m, 2H, CH₂), 2.83 (qd, $J = 7.4$ and 0.7 Hz, 2H, CH₂), 1.83 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.1 (C), 146.5 (C), 135.5 (C), 134.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (C), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 37.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.0 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.5 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 199 (M^+ , 27), 184 (49), 171 (100), 170 (80)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. $C_{14}H_{17}N$, 199.1361; found, 199.1360

3-Ethyl-2-propyl-6-(trifluoromethyl)quinoline (45εq)



The general procedure was followed using 1-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (**1ε**) (96 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45εq** (76 mg, 57%) as a colourless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.77 (dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz, 1H, ArH), 3.02–2.93 (m, 2H, CH_2), 2.86 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.85 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3)

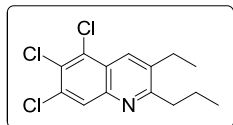
^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 166.7 (C), 147.5 (C), 137.0 (C), 134.5 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (q, $^2J_{C-F} = 31.9$ Hz, C), 126.4 (C), 125.1 (q, $^3J_{C-F} = 4.4$ Hz, CH), 124.4 (q, $^1J_{C-F} = 272.1$ Hz, C), 124.1 (q, $^3J_{C-F} = 3.0$ Hz, CH), 38.0 (CH_2), 25.3 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.5 (CH_3), 14.3 (CH_3)

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): -62.2

EI-LRMS m/z (%): 267 (M^+ , 18), 252 (42), 239 (100), 238 (72), 211 (19)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. $C_{15}H_{16}F_3N$, 267.1235; found, 267.1240

5,6,7-Trichloro-3-ethyl-2-propylquinoline (45iq)



The general procedure was followed using 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (**1i**) (113 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (137 mg, 1.9 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45iq** (85 mg, 56%) as a brownish solid. M.p.: 141–143°C.

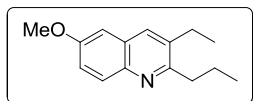
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.88 (s, 1H, ArH), 8.65 (s, 1H, ArH), 3.36–3.29 (m, 2H, CH_2), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.87 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 163.0 (C), 140.7 (CH), 140.1 (C), 139.4 (C), 135.6 (C), 134.7 (C), 131.8 (C), 125.2 (C), 120.6 (CH), 33.9 (CH_2), 24.7 (CH_2), 23.8 (CH_2), 14.2 (CH_3), 14.1 (CH_3)

EI-LRMS m/z (%): 302 ($M^+ + 2$, 19), 301 (M^+ , 19), 288 (35), 286 (39), 277 (30), 276 (27), 275 (95), 274 (66), 273 (100), 272 (63)

ESI-HRMS $[M+H]^+$ calcd. $C_{14}H_{14}Cl_3N$, 301.0192; found, 301.0196

3-Ethyl-6-methoxy-2-propylquinoline (45tq)



The general procedure was followed using 1-methoxy 4-nitrobenzene (**1t**) (77 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **45tq** (68 mg, 59%) as a yellowish oil.

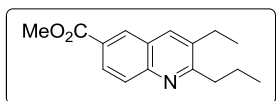
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J = 9.2$ and 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, ArH), 3.90 (s, 3H, CH₃), 2.94–2.87 (m, 2H, CH₂), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.80 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.5 (C), 157.2 (C), 142.5 (C), 135.7 (C), 133.1 (CH), 130.0 (CH), 128.3 (C), 120.9 (CH), 104.7 (CH), 55.6 (CH₃), 37.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.6 (CH₃), 14.5 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 229 (M⁺, 27), 214 (41), 201 (100), 200 (62)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₅H₁₉NO, 229.1467; found, 229.1463

Methyl 3-ethyl-6-methyl-2-propylquinoline-6-carboxylate (**45oq**)



The general procedure was followed using methyl 4-nitrobenzoate (**1o**) (91 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 20/1) yielded **45oq** (95 mg, 74%) as a white solid. M.p.: 101–103 °C.

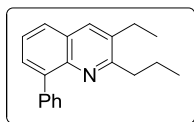
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ArH), 8.19 (dd, $J = 8.8$ and 1.9 Hz, 1H, ArH), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (s, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, CH₃), 2.99–2.91 (m, 2H, CH₂), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.84 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.1 (C), 164.8 (C), 148.4 (C), 136.4 (C), 135.0 (CH), 130.3 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (C), 126.6 (C), 52.4 (CH₃), 38.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.3 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 257 (M⁺, 19), 242 (41), 229 (100), 228 (62)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₆H₁₉NO₂, 257.1416; found, 257.1419

3-Ethyl-8-phenyl-2-propylquinoline (**45cq**)



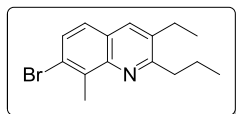
The general procedure was followed using 2-nitro-1,1'-biphenyl (**1c**) (100 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **45cq** (94 mg, 68%) as a white solid. M.p.: 58–60 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.89 (s, 1H, ArH), 7.88–7.82 (m, 2H, ArH), 7.75 (dd, $J = 8.0$ and 1.4 Hz, 1H, ArH), 7.70 (dd, $J = 7.2$ and 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.55–7.46 (m, 3H, ArH), 7.46–7.38 (m, 1H, ArH), 2.97–2.90 (m, 2H, CH₂), 2.85 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 1.91 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.2 (C), 143.9 (C), 139.9 (C), 139.8 (C), 135.4 (C), 133.8 (CH), 131.2 (2 × CH), 129.1 (CH), 127.9 (C), 127.6 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 125.5 (CH), 37.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 21.2 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 275 (M⁺, 29), 260 (55), 247 (100), 246 (59)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₀H₂₁N, 275.1674; found, 275.1672

7-Bromo-3-ethyl-8-methyl-2-propylquinoline (45ζq)

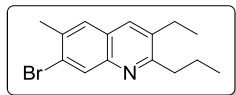
The general procedure was followed using 1-bromo-2-methyl-3-nitrobenzene (**1ζ**) (108 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (144 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 100/1) yielded **45ζq** (129 mg, 88%) as a colourless solid. M.p.: 46–48 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.77 (s, 1H, ArH), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 2.98–2.91 (m, 2H, CH₂), 2.91 (s, 3H, CH₃), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.93 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.2 (C), 145.8 (C), 136.6 (C), 135.4 (C), 133.7 (CH), 129.7 (CH), 126.1 (C), 125.6 (CH), 124.4 (C), 37.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 21.8 (CH₂), 17.5 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.3 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 293 (M⁺+2, 26), 291 (M⁺, 27), 278 (53), 276 (58), 265 (94), 264 (65), 263 (100), 262 (61)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₅H₁₈BrN, 291.0623; found, 291.0621

7-Bromo-3-ethyl-6-methyl-2-propylquinoline (45ηq)

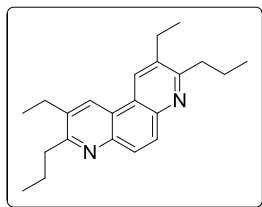
The general procedure was followed using 2-bromo-1-methyl-4-nitrobenzene (**1η**) (108 mg, 0.5 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (87 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 40/1) yielded **45ηq** (94 mg, 64%) as a yellowish solid. M.p.: 31–33 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.24 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 2.94–2.88 (m, 2H, CH₂), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.52 (s, 3H, CH₃), 1.81 (sext, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.3 (C), 145.8 (C), 135.9 (C), 135.2 (C), 133.0 (CH), 131.6 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (C), 125.9 (C), 37.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 293 (M⁺+2, 23), 291 (M⁺, 23), 278 (39), 276 (42), 265 (97), 264 (71), 263 (100), 262 (66)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₅H₁₈BrN, 291.0623; found, 291.0625

2,9-Diethyl-3,8-dipropyl-4,7-phenanthroline (450q)

The general procedure was followed using 1,4-dinitrobenzene (**10**) (42 mg, 0.25 mmol), pinacol (**2a**) (236 mg, 2 mmol) and butyraldehyde (**A5**) (144 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **450q** (77 mg, 48% Bruto) as a white solid. M.p.: 75–77 °C [lit.²⁹³ 77–79 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.57 (s, 2H, ArH),

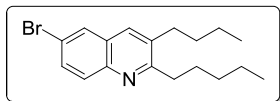
8.08 (s, 2H, ArH), 3.04–2.96 (m, 4H, CH₂), 2.80 (q, *J* = 7.7 Hz, 4H, CH₂), 1.86 (sext, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH₂), 1.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH₃), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.4 (2 × C), 145.5 (2 × C), 135.7 (2 × C), 130.6 (2 × CH), 129.4 (2 × CH), 123.1 (2 × C), 37.6 (2 × CH₂), 25.9 (2 × CH₂), 23.2 (2 × CH₂), 15.2 (2 × CH₃), 14.5 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 320 (M⁺, 25), 305 (30), 292 (100), 291 (35)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₂H₂₈N₂, 320.2252; found, 320.2258

6-Bromo-3-butyl-2-pentylquinoline (45ar)



The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and hexanal (**A6**) (200 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45ar** (119 mg, 71%) as a

colourless oil.

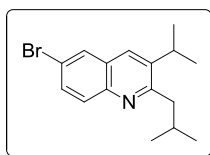
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.65 (dd, *J* = 9.0 and 2.1 Hz, 1H, ArH), 3.02–2.93 (m, 2H, CH₂), 2.84–2.76 (m, 2H, CH₂), 1.88–1.76 (m, 2H, CH₂), 1.75–1.63 (m, 2H, CH₂), 1.55–1.36 (m, 6H, CH₂), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.9 (C), 145.1 (C), 135.3 (C), 133.8 (CH), 131.8 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (C), 119.3 (C), 36.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 335 (M⁺+2, 3), 333 (M⁺, 3), 304 (20), 264 (48), 262 (55), 237 (97), 235 (100)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₈H₂₄BrN, 333.1092; found, 333.1090

6-Bromo-2-isobutyl-3-isopropylquinoline (45as)



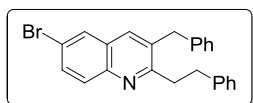
The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and 3-methylbutanal (**A7**) (103 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 60/1) yielded **45as** (86 mg, 56%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.66 (dd, *J* = 8.9 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 3.31 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 2.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.25 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2 × CH₃), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 × CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.4 (C), 144.8 (C), 141.9 (C), 131.9 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (C), 119.3 (C), 44.2 (CH₂), 29.4 (CH), 29.0 (CH), 23.9 (2 × CH₃), 22.8 (2 × CH₃)

EI-LRMS *m/z* (%): 307 (M⁺+2, 30), 305 (M⁺, 29), 292 (58), 290 (61), 262 (42), 250 (90), 248 (100), 237 (81), 235 (83)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₆H₂₀BrN, 305.0779; found, 305.0777

3-Benzyl-6-bromo-2-phenethylquinoline (45at)

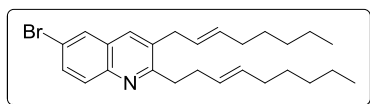
The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and 3-phenylpropanal (**A8**) (161 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 100/1) yielded **45at** (141 mg, 70%) as a colourless solid. M.p.: 97–99 °C [lit.^{283a} 89–91 °C].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.73 (dd, J = 8.8 and 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.62 (s, 1H, ArH), 7.37–7.30 (m, 3H, ArH), 7.30–7.25 (m, 3H, ArH), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 2H, ArH), 4.06 (s, 2H, CH₂), 3.26–3.18 (m, 2H, CH₂), 3.14–3.05 (m, 2H, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.8 (C), 145.4 (C), 141.9 (C), 138.9 (C), 135.2 (CH), 133.7 (C), 132.3 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.4 (C), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 119.7 (C), 38.7 (CH₂), 37.7 (CH₂), 35.2 (CH₂)

EI-LRMS m/z (%): 403 (M⁺+2, 96), 402 (M⁺+1, 64), 401 (M⁺, 100), 326 (23), 324 (27), 312 (56), 310 (84), 230 (32)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₄H₂₀BrN, 401.0779; found, 401.0781

6-Bromo-2-((E)-non-3-en-1-yl)-3-((E)-oct-2-en-1-yl)quinoline (45au)

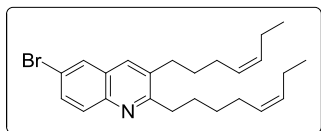
The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and (*E*)-dec-4-enal (**A9**) (185 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 200/1) yielded **45au** (77 mg, 35%) as a colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.67 (dd, J = 9.0 and 2.1 Hz, 1H, ArH), 5.64–5.40 (m, 4H, CH), 3.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 3.04–2.95 (m, 2H, CH₂), 2.49 (dt, J = 11.2 and 5.7 Hz, 2H, CH₂), 2.05 (dd, J = 13.5 and 6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.97 (dd, J = 12.5 and 6.6 Hz, 2H, CH₂), 1.43–1.18 (m, 12H, CH₂), 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.2 (C), 145.3 (C), 134.3 (CH), 133.9 (CH), 133.8 (C), 132.0 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (C), 126.9 (CH), 119.4 (C), 35.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 443 (M⁺+2, 5), 441 (M⁺, 6), 386 (100), 384 (97), 372 (45), 370 (44)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₆H₃₆BrN, 441.2031; found, 441.2034

6-Bromo-3-((Z)-hept-4-en-1-yl)-2-((Z)-oct-5-en-1-yl)quinoline (45av)

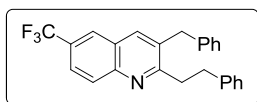
The general procedure was followed using 1-bromo-4-nitrobenzene (**1a**) (101 mg, 0.5 mmol) and (Z)-non-6-enal (**A10**) (168 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 200/1) yielded **45av** (68 mg, 33%) as a yellowish oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.66 (dd, J = 9.0 and 2.1 Hz, 1H, ArH), 5.51–5.29 (m, 4H, CH), 2.99–2.92 (m, 2H, CH₂), 2.82–2.74 (m, 2H, CH₂), 2.21–1.99 (m, 8H, CH₂), 1.85–1.68 (m, 4H, CH₂), 1.57–1.45 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, J = 5.1 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (t, J = 5.1 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.7 (C), 145.1 (C), 135.0 (C), 133.8 (CH), 132.9 (CH), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 130.4 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (C), 128.2 (CH), 119.4 (C), 35.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 20.8 (CH₂), 20.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.5 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 415 (M⁺+2, 13), 413 (M⁺, 14), 346 (41), 344 (40), 332 (36), 330 (35), 264 (39), 262 (52), 248 (42), 237 (100), 235 (98)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₄H₃₂BrN, 413.1718; found, 413.1721

3-Benzyl-2-phenethyl-6-(trifluoromethyl)quinoline (45et)

The general procedure was followed using 1-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (**1e**) (96 mg, 0.5 mmol) and 3-phenylpropanal (**A8**) (161 mg, 1.2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 80/1) yielded

45et (135 mg, 69%) as a white solid. M.p.: 107–109 °C.

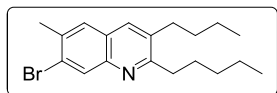
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, ArH), 7.84 (dd, J = 8.8 and 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.79 (s, 1H, ArH), 7.37–7.14 (m, 8H, ArH), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H, ArH), 4.08 (s, 2H, CH₂), 3.28 (dd, J = 9.6 and 5.9 Hz, CH₂), 3.12 (dd, J = 9.7 and 6.0 Hz, CH₂)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 163.8 (C), 147.8 (C), 141.8 (C), 138.7 (C), 136.8 (CH), 134.3 (C), 129.8 (CH), 129.1 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 127.8 (q, ² J_{C-F} = 32.4 Hz, C), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 125.3 (q, ³ J_{C-F} = 4.5 Hz, CH), 124.8 (q, ¹ J_{C-F} = 271.9 Hz, C), 124.6 (q, ³ J_{C-F} = 3.1 Hz, CH), 38.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.1 (CH₂)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃), δ (ppm): –62.2

EI-LRMS m/z (%): 392 (M⁺+1, 27), 391 (M⁺, 100), 390 (38), 314 (29), 300 (74), 299 (26) 298 (58), 286 (39), 91 (36)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₅H₂₀F₃N, 391.1548; found, 391.1553

7-Bromo-3-butyl-6-methyl-2-pentylquinoline (45nr)

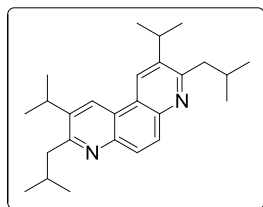
The general procedure was followed using 2-bromo-1-methyl-4-nitrobenzene (**1n**) (108 mg, 0.5 mmol) and hexanal (**A6**) (200 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 200/1) yielded **45nr** (98 mg, 56%) as a yellowish solid. M.p.: 43–45 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.25 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 2.96–2.90 (m, 2H, CH₂), 2.77–2.71 (m, 2H, CH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃), 1.83–1.72 (m, 2H, CH₂), 1.70–1.59 (m, 2H, CH₂), 1.51–1.41 (m, 4H, CH₂), 1.38 (dd, $J = 11.4$ and 5.1 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.6 (C), 145.8 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 134.0 (CH), 131.6 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (C), 126.0 (C), 35.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 32.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 23.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 349 (M⁺+2, 4), 347 (M⁺, 3), 320 (20), 318 (21), 293 (18), 291 (19), 278 (50), 276 (57), 249 (100), 247 (100)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₁₉H₂₆BrN, 347.1249; found, 347.1252

3,8-Diisobutyl-2,9-diisopropyl-4,7-phenanthroline (450s)

The general procedure was followed using 1,4-dinitrobenzene (**10**) (42 mg, 0.25 mmol), pinacol (**2a**) (236 mg, 2 mmol) and 3-methylbutanal (**A7**) (172 mg, 2 mmol). Isolation by column chromatography (*n*-hexane/EtOAc, 10/1) yielded **450s** (56 mg, 30%) as a white solid. M.p.: 104–106 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.65 (s, 2H, ArH), 8.07 (s, 2H, ArH), 3.43 (hept, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH), 2.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, CH₂), 2.30 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, CH₃), 1.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 12H, CH₃)

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160.1 (2 × C), 145.3 (2 × C), 140.8 (2 × C), 130.7 (2 × CH), 126.4 (2 × CH), 123.1 (2 × C), 44.0 (2 × CH₂), 29.6 (2 × CH), 29.2 (2 × CH), 24.2 (4 × CH₃), 22.8 (4 × CH₃)

EI-LRMS m/z (%): 376 (M⁺, 53), 361 (81), 334 (58), 319 (100), 306 (94)

ESI-HRMS [M+H]⁺ calcd. C₂₂H₂₈N₂, C₂₆H₃₆N₂, 376.2878; found, 376.2880