



UNIVERSIDAD DE BURGOS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TESIS DOCTORAL

---

**Nuevos reductores y oxidantes  
medioambientalmente benignos  
en reacciones de transferencia  
de átomos de oxígeno catalizadas  
por complejos de dioxomolibdeno(VI)**

---

Nuria García Bartolomé

2015





M<sup>a</sup> JULIA ARCOS MARTÍNEZ, Directora del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que habiéndose recibido en este Departamento la memoria presentada por la licenciada Nuria García Bartolomé “*Nuevos reductores y oxidantes medioambientalmente benignos en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI)*”, dirigida por el Dr. Roberto Sanz Díez, el Dr. Manuel Ángel Fernández Rodríguez y la Dra. M<sup>a</sup> Remedios Pedrosa Sáez, con la que opta al grado de Doctor por la Universidad de Burgos, y que no habiéndose presentado ninguna objeción de los miembros del Consejo del Departamento, extiende, por la presente, el preceptivo informe favorable, a fin de que prosiga su trámite ante la Comisión de Doctorado de la Universidad de Burgos.

Burgos, Julio 2015

Fdo.: M<sup>a</sup> Julia Arcos Martínez

**Dr. ROBERTO SANZ DÍEZ**, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos; **Dr. MANUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ**, Profesor Titular del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos y **Dra. M<sup>a</sup> REMEDIOS PEDROSA SÁEZ**, Profesora Titular del Área de Química Inorgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “*Nuevos reductores y oxidantes medioambientalmente benignos en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI)*”, ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la licenciada **Nuria García Bartolomé** y autorizan su presentación para que sea calificada como **TESIS DOCTORAL**.

Burgos, Julio 2015

Fdo.: Dr. Roberto Sanz Díez

Fdo.: Dr. Manuel Ángel Fernández Rodríguez

Fdo.: Dra. M<sup>a</sup> Remedios Pedrosa Sáez



*A mi familia*



## Abreviaturas

acac	acetilacetato
Alq	alquilo
Ar	arilo
bipy	2,2'-bipiridina
CG-EM	cromatografía de gases-espectrometría de masas
DCM	diclorometano
Dvte	disolvente
DMBA, dmba	dimetilbenzamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF, dmf	dimetilformamida
DMSO, dmso	dimetilsulfóxido
dpc	piridin-2,6-dicarboxilato
Et <sub>2</sub> O	diel éter
Equiv	equivalentes
HetAr	heteroarilo
HMPA, hmpa	hexametilfosforamida
L	ligando genérico
L*	ligando genérico quirál
% mol	porcentaje en moles
MS 4Å	tamiz molecular 4Å
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
4-pic	4-metilpiridina
THF, thf	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
Tp <sup><i>iPr</i></sup>	hidrotris(3-isopropil-1-pirazolil)borato
Tp*	hidrotris(3,5-dimetil-1-pirazolil)borato



---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS GENERALES</b> .....	9
A. Síntesis y estructura de los complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	9
A.1 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos monodentados aniónicos.....	10
A.2 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos bidentados monoaniónicos ..	13
A.3 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos tridentados aniónicos .....	16
A.4 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos tetradentados dianiónicos ...	18
B. Reactividad de los complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	19
B.1 Reacciones de transferencia de átomos de oxígeno .....	19
B.2 Reacciones de hidrosililación y activación de hidrógeno .....	22
B.3 Reacciones como ácido/base de Lewis .....	24
C. Aplicaciones en Síntesis Orgánica de los complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	25
C.1 Reacciones de oxidación-reducción de heteroátomos unidos a carbono .....	25
C.1.1 Oxidación-reducción de nitrógeno, fósforo y arsénico .....	25
C.1.2 Oxidación-reducción de azufre .....	30
C.2 Reacciones de oxidación de enlaces C–H activados .....	35
C.2.1 Oxidación de alcoholes .....	35
C.2.2 Oxidación de posiciones alílicas .....	37
C.3 Reacciones de oxidación de 1,2 dioles .....	39
C.4 Oxidación de dobles enlaces C=C: reacciones de epoxidación .....	39
C.5 Reacciones de reducción de dobles enlaces carbono-heteroátomo .....	43
C.6 Reacciones catalizadas por ácidos-bases de Lewis (carácter anfótero) .....	46
C.6.1 Catalizadores ácidos de Lewis .....	46
C.6.2 Catalizadores anfóteros .....	52
C.7 Otras reacciones catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	56
C.7.1 Isomerización de alcoholes alílicos y propargílicos .....	56
C.7.2 Olefinación de aldehídos .....	57
C.7.3 Acoplamiento pinacolínico de aldehídos aromáticos .....	58
C.7.4 Catálisis bimetálica Au / Mo .....	59

---

<b>CAPÍTULO 1: “Búsqueda de nuevos reductores medioambientalmente benignos en reacciones de reducción de sulfóxidos catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI)”</b> .....	63
1.1 INTRODUCCIÓN .....	63
1.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	64
1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	67
A. Pinacol como nuevo agente reductor de sulfóxidos .....	67
A.1 Síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	68
A.2 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción del bis( <i>p</i> -tolil) sulfóxido ( <b>2a</b> ) con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) ...	69
A.2.1 Influencia del disolvente y los equivalentes de pinacol utilizados .....	70
A.2.2 Elección del catalizador y temperatura de reacción .....	71
A.2.3 Elección de las condiciones de reacción óptimas .....	76
A.3 Alcance sintético de la reducción de sulfóxidos con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	80
A.3.1 Síntesis de sulfóxidos .....	80
A.3.2 Desoxigenación de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con pinacol catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) .....	81
A.4 Estudio de la reactividad de complejos de dioxomolibdeno(VI) con pinacol ....	88
A.4.1 Reacción de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) con pinacol .....	88
A.4.2 Reacción de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> ) con pinacol .....	90
A.4.3 Reacción de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) con pinacol en presencia de DMSO ....	94
B. Etilenglicol e Isopropanol como nuevos agentes reductores de sulfóxidos .....	97
B.1 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	98
B.1.1 Empleo de microondas para el estudio de las condiciones de reacción .....	98
B.1.2 Calentamiento térmico convencional con etilenglicol como reductor ....	100
B.1.3 Calentamiento térmico convencional con isopropanol como reductor ....	102

---

B.2 Alcance de la reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol .....	103
C. Reducción de sulfóxidos con un tiol soportado .....	108
C.1 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de sulfóxidos con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	109
C.1.1 Calentamiento microondas .....	110
C.1.2 Calentamiento térmico convencional .....	115
C.2 Reducción de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) .....	117
1.4 CONCLUSIONES .....	121
<b>CAPÍTULO 2: “Un nuevo uso del glicerol: Reducción selectiva de sulfóxidos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)” .....</b>	<b>125</b>
2.1 INTRODUCCIÓN .....	125
2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	126
A. Propiedades fisicoquímicas del glicerol .....	126
B. Producción y usos del glicerol en la industria química .....	128
C. Transformaciones químicas del glicerol en productos de interés .....	128
C.1 Reacciones de oxidación .....	128
C.2 Reacciones de reducción .....	132
C.3 Reacciones de intercambio de grupos funcionales .....	134
C.4 Reacciones de pirólisis y gasificación .....	137
D. Uso del glicerol como disolvente .....	138
2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	140
A. Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de bis( <i>p</i> -tolil) sulfóxido ( <b>2a</b> ) con glicerol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	140
A.1 Elección de la temperatura de reacción .....	142
A.2 Estudio de la influencia del disolvente .....	142

---

A.3 Influencia de la cantidad y tipo de catalizador empleado .....	144
A.3.1 Reutilización y reciclado del catalizador (estabilidad) .....	145
A.4 Estudio de la reacción mediante calentamiento con microondas .....	148
B. Generalización de las condiciones de reacción y reducción a escala multigramo del bis( <i>p</i> -tolil) sulfóxido ( <b>2a</b> ) con glicerol catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) .....	149
C. Alcance sintético de la reducción de sulfóxidos con glicerol catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) .....	150
D. Reducción de sulfóxidos con glicerina catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> ) .....	154
E. Transformación del glicerol en el proceso de reducción .....	157
F. Reducción de sulfóxidos con derivados procedentes de la oxidación del glicerol ..	162
2.4 CONCLUSIONES .....	169
<b>CAPÍTULO 3: “Ruptura oxidante de dioles con DMSO catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)” .....</b>	<b>173</b>
3.1 INTRODUCCIÓN .....	173
3.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	174
3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	185
A. DMSO como nuevo reactivo para la ruptura oxidante de dioles catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	185
A.1 Estudio de las condiciones de reacción para la ruptura oxidante de benzopinacol ( <b>7a</b> ) .....	186
A.1.1 Elección de la temperatura, disolvente, y número de equivalentes de DMSO .....	187
A.1.2 Efecto del complejo de dioxomolibdeno(VI) .....	188
A.2 Estudio de las condiciones de reacción para la ruptura oxidante de 2,3-difenil-2,3- butanodiol ( <b>7b</b> ) y 1,2-difenil-etanodiol ( <b>7c</b> ) .....	190
A.2.1 Estudio con 2,3-difenil-2,3-butanodiol ( <b>7b</b> ) .....	191
A.2.2 Estudio con 1,2-difenil-etanodiol ( <b>7c</b> ) .....	191
A.3 Alcance sintético de la ruptura oxidante de glicoles .....	193
A.3.1 Síntesis de los dioles <b>7d-l</b> y <b>7s-v</b> .....	193

A.3.2 Oxidación de glicoles ( <b>7</b> ) con DMSO catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> ) .....	194
B. DMSO como nuevo reactivo en la oxidación de compuestos α- hidroxicarbonílicos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	200
B.1 Estudio de las condiciones de reacción para la oxidación de benzoína ( <b>9a</b> ) .....	203
B.2 Generalización en la oxidación de α-hidroxicetonas ( <b>9</b> ) .....	204
B.3 Ruptura oxidante de benzoína ( <b>9a</b> ) .....	205
3.4 CONCLUSIONES .....	208
<b>CONCLUSIONES</b> .....	211
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	215
0. Generalidades .....	215
1. Búsqueda de nuevos reductores medioambientalmente benignos en reacciones de reducción de sulfóxidos catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	218
1.A Síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	220
a) Preparación de la disolución etérea de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> .....	218
b) Preparación de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> L <sub>2</sub> (L = DMF, DMSO, OPPh <sub>3</sub> ) ( <b>1a</b> , <b>1b</b> , <b>1d</b> ) .....	218
c) Preparación de la disolución etérea de MoO <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> .....	219
d) Preparación de MoO <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> L <sub>2</sub> (L = DMF) ( <b>1c</b> ) .....	219
e) Preparación de MoO <sub>2</sub> (dipic)(OPPh <sub>3</sub> ) ( <b>1e</b> ) .....	220
f) Preparación de MoO <sub>2</sub> (dipic)(dmsO) ( <b>1f</b> ) .....	221
g) Preparación de MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (bipy) ( <b>1g</b> ) .....	221
1.B Reducción de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	223
1.B.1 Síntesis de los sulfóxidos de partida .....	223
a) Preparación de los sulfóxidos <b>2d</b> y <b>2k-l</b> .....	223
b) Preparación de los sulfóxidos <b>17m-n</b> y <b>2q</b> .....	224
c) Preparación de los sulfóxidos <b>2e</b> y <b>2f</b> .....	226
d) Preparación de los sulfóxidos <b>2o</b> y <b>2p</b> .....	227

---

1.B.2	Reacción de desoxigenación de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con pinacol catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ). Procedimiento general .....	228
1.B.3	Reducción de 1-Bromo-4-nitrobenceno ( <b>4</b> ) con pinacol catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ) .....	235
1.C	Síntesis y caracterización de nuevos complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	237
1.C.1	Síntesis de $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$ ( <b>1j</b> ) .....	237
1.C.2	Síntesis de $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$ ( <b>1k</b> ) .....	237
1.D	Reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	240
1.D.1	Reducción de sulfóxidos con etilenglicol. Procedimiento general .....	240
1.D.2	Reducción de sulfóxidos con isopropanol. Procedimiento general .....	241
1.E	Reducción de sulfóxidos con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	242
1.E.1	Preparación de 3-mercaptopropil sílica (MPS) .....	242
1.E.2	Reducción de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ). Procedimiento general .....	242
1.E.3	Reducción de bis- <i>p</i> -tolil sulfóxido ( <b>2a</b> ) con 3-mercaptopropil trimetoxisilano (MPTS) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ) .....	244
2.	Reducción de sulfóxidos con glicerol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	245
2.1	Reacción de desoxigenación de sulfóxidos ( <b>2</b> ) con glicerol catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ). Procedimiento general .....	245
2.2	Reducción de sulfóxidos ( <b>2</b> ) empleando glicerol crudo catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ) .....	246
2.3	Transformación del glicerol en el proceso de reducción. Producción de ácido fórmico. Procedimiento general .....	246
2.4	Reducción de bis- <i>p</i> -tolil sulfóxido ( <b>2a</b> ) con derivados provenientes de la oxidación del glicerol como reductores, catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> ) ..	247
2.5	Reducción de $\text{DMSO-}d_6$ con derivados provenientes de la oxidación del glicerol. Procedimiento general .....	247

---

3. Ruptura oxidante de dioles con DMSO catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) .....	249
3.A Síntesis de dioles de partida .....	249
3.A.1 Síntesis de los dioles diarílicos <b>7d-g</b> .....	249
3.A.2 Síntesis de los dioles aril-metílicos <b>7h-l</b> .....	251
3.A.3 Síntesis de los dioles secundarios <b>7s-v</b> .....	253
3.B Oxidación de glicoles ( <b>7</b> ) con DMSO catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> ). Procedimiento general .....	255
3.C Oxidación de α-hidroxicetonas con DMSO catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> ). Procedimiento general .....	260
3.D Ruptura oxidante de benzoína ( <b>9a</b> ) y difeniletanodiona ( <b>10a</b> ) con DMSO catalizada por MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> ). Procedimiento general .....	262



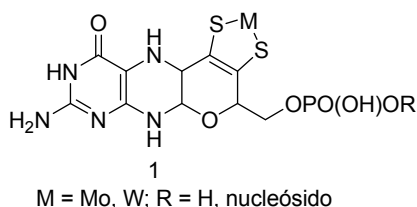


# *Introducción*

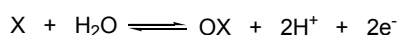


El molibdeno es uno de los elementos de transición más investigado por su importancia en procesos catalíticos, en la industria de nuevos materiales y en numerosos procesos biológicos. Tiene una amplia química redox, lo cual explica por qué es el único metal de la segunda serie de transición que se requiere para el metabolismo normal de los sistemas biológicos, con la excepción de algunas bacterias termófilas en las que el molibdeno es sustituido por el wolframio. Es el componente esencial del centro activo de un grupo importante de enzimas, entre las que cabe destacar las nitrogenasas y oxotransferasas, que participan en una amplia variedad de reacciones en el metabolismo del carbono, azufre o nitrógeno.<sup>1</sup>

En las enzimas de molibdeno que se han caracterizado, con la excepción de la nitrogenasa bacteriana, el metal está coordinado a uno o dos ligandos tricíclicos piranopterinditiolato, también llamado pterinditioleno (molibdoterina) o cofactor de molibdeno (Esquema 1).<sup>2</sup>



Reacción enzimática global:



**Esquema 1**

Algunas de las molibdoenzimas más comunes son la DMSO reductasa, la sulfito oxidasa, la xantina oxidasa, y la nitrato reductasa.<sup>3</sup> Muchas de estas enzimas son oxotransferasas de molibdeno que catalizan la transferencia de un átomo de oxígeno (OAT) desde una variedad de sustratos. En la reacción enzimática global se produce la oxidación del sustrato orgánico X, o bien la reducción de un sustrato XO, siendo en última instancia una molécula de agua la fuente o receptor del átomo de oxígeno implicado en la reacción de oxidación-reducción, como la mostrada en el Esquema 1.

<sup>1</sup> R.R. Mendel, *Dalton Trans.* **2005**, 3404.

<sup>2</sup> J.P. McNamara, I.H. Hillier, T.S. Bchachu, C.D. Garner, *Dalton Trans.* **2005**, 3572.

<sup>3</sup> R. Hille, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2757.

Debido a su importancia biológica, se ha realizado una extensa investigación sobre las reacciones OAT en las que intervienen complejos de molibdeno, a menudo con el deseo explícito de profundizar en el estudio de muchas reacciones enzimáticas.<sup>4</sup> Los grupos de Holm y Enemark, principalmente, han realizado un profundo estudio sintético, mecanístico y estructural sobre estas enzimas, con el fin de determinar el papel del molibdeno en la reactividad química y sus propiedades espectroscópicas.<sup>5</sup>

Muchos de estos estudios se han centrado en la reducción de DMSO por complejos de oxo-Mo(IV) y en la oxidación de fosfinas terciarias por complejos de dioxo-Mo(VI).<sup>6</sup> Sin embargo, se han llevado a cabo relativamente pocos estudios sobre las aplicaciones en Síntesis Orgánica, aunque en la actualidad varios grupos de investigación están empleando complejos de oxomolibdeno, no solo en reacciones de oxidación sino también en reacciones de reducción, como ácidos de Lewis, y como catalizadores en la industria, especialmente en reacciones de epoxidación, hidrosulfuración, hidroformilación y metátesis de olefinas, así como su cooperación con otros metales en catálisis bimetalica.<sup>7</sup>

Uno de los retos principales de la Química Orgánica, y objeto de estudio en nuestro grupo de investigación, es la búsqueda de complejos que funcionen como catalizadores selectivos en diferentes transformaciones sintéticas, y en condiciones de reacción suaves y respetuosas con el medio ambiente, constituyendo así alternativas útiles a los métodos ya establecidos. En este sentido, durante los últimos años en nuestro grupo de investigación se han puesto a punto métodos de síntesis para la obtención de nuevos compuestos oxometálicos de dioxomolibdeno(VI), tales como haluros, dipicolinatos, tionatos y dicetonatos, y se ha estudiado su potencial como catalizadores en reacciones de oxidación-reducción.

Por todo ello, para la realización de esta Tesis nos propusimos como objetivo la búsqueda de nuevos reductores y oxidantes, que en combinación con complejos de oxomolibdeno, permitan desarrollar nuevos métodos catalíticos de procesos redox en condiciones más específicas y medioambientalmente más limpias, constituyendo alternativas viables a los métodos clásicos.

---

<sup>4</sup> Z. Xiao, M.A. Bruck, J.H. Enemark, C.G. Young, A.G. Wedd, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7508.

<sup>5</sup> J.H. Enemark, J.J.A. Cooney, J.J. Wang, R.H. Holm, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1175.

<sup>6</sup> R.H. Holm, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 183.

<sup>7</sup> J.M. Khurana, S. Chauhan, A. Agrawal, *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, *36*, 201.

Los resultados recogidos en la presente memoria se han dividido en tres Capítulos. En el primero de ellos se estudia la reacción de desoxigenación de sulfóxidos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), empleados previamente en nuestro grupo de investigación, utilizando como reductores pinacol, etilenglicol, isopropanol y un tiol soportado. Además, se describe la síntesis y caracterización de dos nuevos complejos metálicos, aislados durante el estudio del proceso catalítico llevado a cabo cuando el reductor es pinacol.

En el segundo Capítulo se continúa estudiando el proceso catalítico de desoxigenación de sulfóxidos con molibdeno(VI), pero en este caso empleando glicerol como reductor y disolvente, dando así un nuevo uso a los excedentes generados de este compuesto en los últimos años, por el rápido crecimiento de la industria del biodiesel en la que se obtiene como subproducto. Además, del estudio detallado de esta reacción, se describe la obtención selectiva de ácido fórmico como una interesante derivatización para esta materia prima de bajo coste.

Finalmente, en el último Capítulo se describe la reacción de ruptura oxidante de dioles con DMSO catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), como un nuevo método que ha permitido la síntesis de derivados carbonílicos funcionalizados en condiciones de reacción suaves y medioambientalmente benignas.

Previamente a la exposición de los resultados obtenidos, se procederá a realizar una revisión bibliográfica de las principales aplicaciones de los compuestos de dioxomolibdeno(VI) en Síntesis Orgánica, así como de las rutas más utilizadas para la preparación de dichos complejos oxometálicos.



*Antecedentes*  
*Bibliográficos Generales*





Antes de la presentación y discusión de resultados, en este apartado de “*Antecedentes Bibliográficos Generales*” se recoge un resumen de los aspectos más generales relacionados con el trabajo de investigación. Así, se describirán brevemente los principales tipos de complejos metálicos de dioxomolibdeno(VI) que tienen aplicaciones útiles como catalizadores en diferentes transformaciones orgánicas, haciendo referencia a su síntesis y a su estructura. A continuación, se hará una descripción de los principales tipos de reactividad que presentan estos complejos para, finalmente, presentar los ejemplos más sobresalientes de sus aplicaciones en Síntesis Orgánica atendiendo al tipo de transformación que tiene lugar.

#### **A. SÍNTESIS Y ESTRUCTURA DE LOS COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI)**

En la química del molibdeno(VI) los complejos que predominan son aquellos que cuentan con la estructura *cis*-dioxo en torno al centro metálico. Su prevalencia, facilidad de síntesis, y los atributos químicos que presentan, han conducido a su amplio uso como catalizadores y modelos para enzimas. La síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI) se describe teniendo en cuenta el tipo y la identidad de los ligandos aniónicos alrededor del átomo de molibdeno.

En relación con la estructura, el índice de coordinación oscila entre cuatro y seis, no siendo descartable la posibilidad de números de coordinación superiores. El número de coordinación seis es con diferencia el más frecuente, siendo las especies octaédricas distorsionadas las más comunes. En la estructura octaédrica los dos enlaces Mo=O se colocan invariablemente en disposición *cis* entre sí, debido a la fuerte naturaleza  $\sigma$ - $\pi$ -dadora de los ligandos oxo. La repulsión entre los ligandos oxo, y entre éstos y otros ligandos, determinan los detalles de la geometría restante. Los resultados estructurales de los complejos de dioxomolibdeno(VI) muestran un estrecho rango dentro del cual, tanto las distancias Mo=O (1,65-1,75 Å) como los ángulos O=Mo=O (95-110°), evidencian la estructura y geometría indicadas.<sup>8</sup>

En los complejos que se han estudiado, por regla general, los átomos  $\pi$ -dadores de los ligandos se encuentran en disposición *trans* a los enlaces Mo=O, ya que de esta forma no compiten por el orbital *p* vacío y los orbitales *d* en el mismo eje sobre el metal.

---

<sup>8</sup> E. Stiefel, G. Wilkinson, R.E. Guillard, J.A. McCleverty, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Eds. Pergamon: Oxford, UK, 1987, capítulo 36, 1375.

Las absorciones de IR son el rasgo más característico para identificar la presencia del grupo *cis*-{MoO<sub>2</sub>}<sup>2+</sup>. Se manifiesta en el espectro de IR como un patrón de dos bandas intensas que varían en el rango entre 950 y 870 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a las bandas de las vibraciones *stretching* simétrica y asimétrica del enlace Mo=O.

### A.1 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos monodentados aniónicos

La gran mayoría de este tipo de complejos son aductos derivados de especies [MoO<sub>2</sub>X<sub>2</sub>], con una estequiometría [MoO<sub>2</sub>X<sub>2</sub>L<sub>2</sub>]. La disposición habitual de los ligandos en torno al centro metálico es *cis*-oxo, *trans*-X y *cis*-L, con una geometría octaédrica distorsionada.

Los ligandos monodentados monoaniónicos (X) pueden ser haluros (generalmente cloruro y bromuro), grupos alquilo, arilo, alcóxido, arilóxido o sililóxido. Los ligandos neutros (L) que completan la esfera de coordinación del molibdeno(VI) suelen ser monodentados o bidentados, y están enlazados al molibdeno a través de átomos de oxígeno o nitrógeno de carácter “dador”. Estos ligandos son útiles para modular la reactividad, solubilidad y estabilidad de los nuevos complejos formados.

Compuestos tales como [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], trióxido de molibdeno (MoO<sub>3</sub>), molibdato de sodio o amonio (Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O ó (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O), y ácido molibdico (H<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>) son materiales de partida disponibles comercialmente y claves en la química de los complejos de dioxomolibdeno(VI). Sin embargo, el precio de [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] es considerablemente más alto que las otras fuentes de molibdeno y, por lo tanto, las rutas de síntesis a partir de MoO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, ó H<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> son más frecuentes.<sup>9</sup> Además el [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] es un polvo esponjoso, sensible a la humedad y, en algunas aplicaciones, debe prepararse inmediatamente antes de su uso mediante la cloración del MoO<sub>2</sub>, requiriendo un control estricto de las condiciones de reacción.<sup>10</sup>

En nuestro grupo de investigación se había comprobado que disoluciones de MoO<sub>3</sub>, en presencia de HCl concentrado, conducen a la formación de [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].<sup>11</sup> A partir de esta especie, en presencia de los correspondientes ligandos en exceso, más básicos que el agua y bajo idénticas condiciones, se pueden preparar fácilmente y con altos rendimientos

---

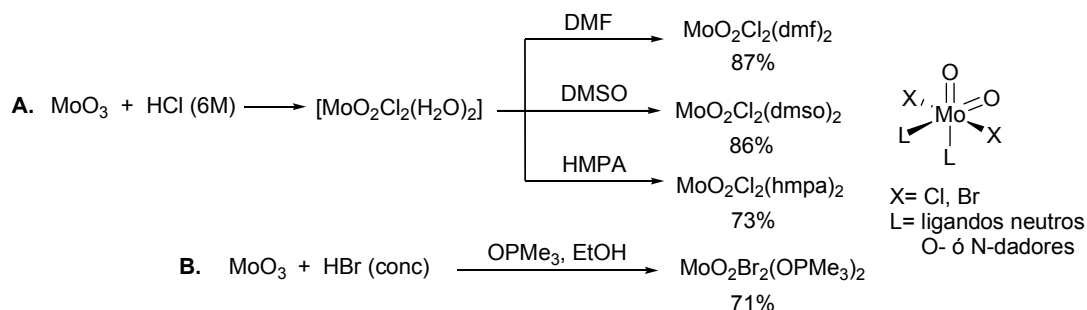
<sup>9</sup> [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: 63,30 €/g; MoO<sub>3</sub>, ACS r. 0.45 €/g; Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, ACS r.: 0.67 €/g (Aldrich ref).

<sup>10</sup> R.R Schrock, J.S. Murdzek, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

<sup>11</sup> F.J. Arnáiz, R. Aguado, J. Sanz-Aparicio, M. Martínez-Ripoll, *Polyhedron* **1994**, *13*, 2745.

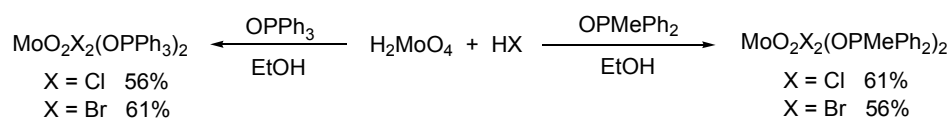
los complejos  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ , y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{hmpa})$  (Esquema A.1, A).

De la misma forma Ratnani y col. han descrito la síntesis de  $\text{MoO}_2\text{Br}_2(\text{OPMe}_3)_2$  partiendo de  $\text{MoO}_3$  y  $\text{HBr}$  (Esquema A.1, B).<sup>12</sup>



Esquema A.1

Partiendo del ácido molibdico comercial ( $\text{H}_2\text{MoO}_4$ ) y de óxidos de fosfina también se han preparado aductos de dihaluros de dioxomolibdeno(VI). En el Esquema A.2 se muestra la síntesis de algunos complejos representativos de este tipo,  $[\text{MoO}_2\text{X}_2(\text{OPR}_3)_2]$ .<sup>13</sup>



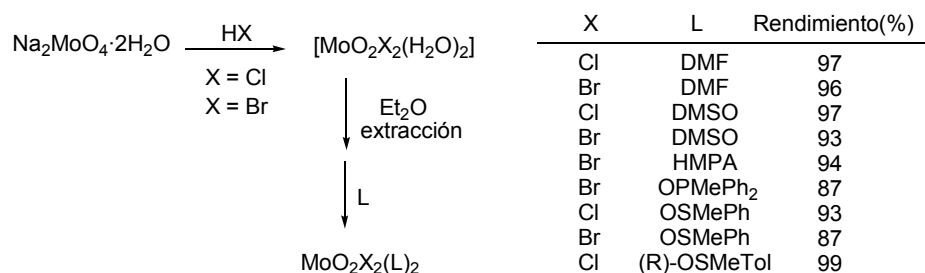
Esquema A.2

En nuestro grupo de investigación también se ha desarrollado una metodología sintética mucho más sencilla, que consiste en la extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  y  $[\text{MoO}_2\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  a partir de disoluciones acuosas de molibdato de sodio ( $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) en  $\text{HCl}$  ó  $\text{HBr}$ . Estos extractos etéreos pueden almacenarse durante meses en la oscuridad sin descomposición aparente y resultan ser muy útiles como precursores de una amplia variedad de dihaluros de dioxomolibdeno(VI) por simple adición, en cantidades estequiométricas, de los correspondientes ligandos neutros y posterior filtración de los complejos resultantes.

<sup>12</sup> M.B. Hursthouse, W. Levason, R. Ratnani, G. Reid, *Polyhedron* **2004**, 23, 1915.

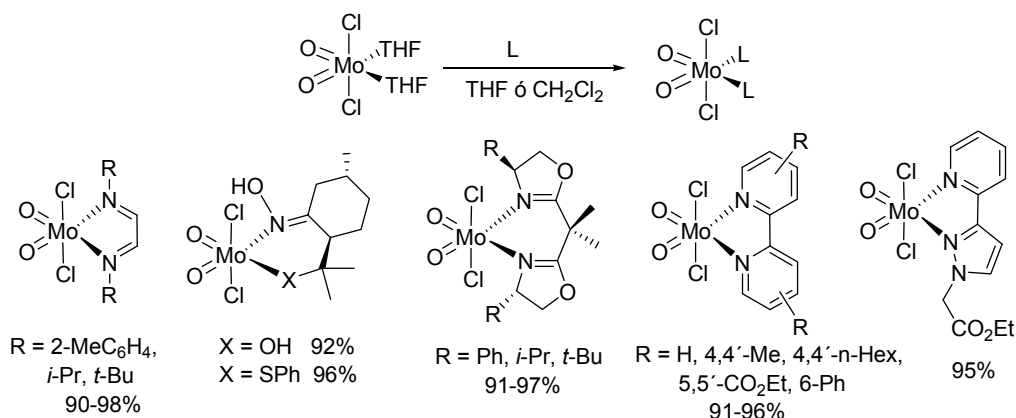
<sup>13</sup> G. Wang, G. Chen, R.L. Luck, Z. Wang, Z. Mu, D. Evans, X. Duan, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 3223.

El Esquema A.3 muestra algunos de los complejos más representativos preparados por esta metodología potente y sencilla.<sup>14,15,16</sup>



Esquema A.3

Otros ligandos orgánicos, nitrógeno u oxígeno dadores, reaccionan fácilmente con MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(thf)<sub>2</sub> y forman los correspondientes compuestos de coordinación octaédrica. Este complejo inicial se prepara por disolución de [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] en THF y evaporación de la disolución resultante hasta sequedad. Mediante esta estrategia Kühn, Romão y col. han sintetizado complejos [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>] con ligandos bidentados tales como 1,3-diazabutadienos,<sup>17</sup> hidroxiloximas y feniltioximas quirales,<sup>18</sup> bis(oxazolinas quirales),<sup>19</sup> derivados de 2-2'-bipiridina<sup>20</sup> y pirazolilpiridinas<sup>21</sup> (Esquema A.4).



Esquema A.4

<sup>14</sup> F.J. Arnáiz, R. Aguado, M.R. Pedrosa, A. De Cian, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 347, 33.

<sup>15</sup> F.J. Arnáiz, R. Aguado, M.R. Pedrosa, J. Mahía, M.A. Maestro, *Polyhedron* **2002**, 21, 1635.

<sup>16</sup> M.R. Pedrosa, J. Escribano, R. Aguado, R. Sanz, V. Díez, F.J. Arnáiz, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 3158.

<sup>17</sup> F. Kühn, A. Lopes, A. E. Herdtweck, J. Haider, C.C. Romão, A.J. Gil, *Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 151, 147.

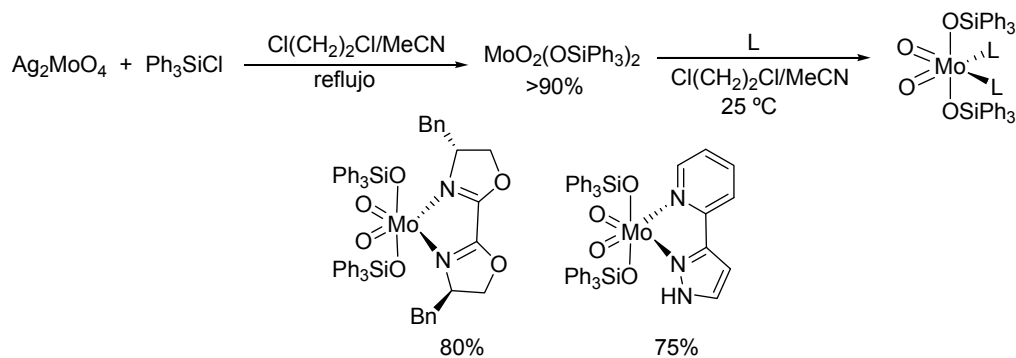
<sup>18</sup> I. Gonçalves, C. Romão, P. Pillinger, M. Ferreira, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 626, 1.

<sup>19</sup> A. Günyar, M.D. Zhou, P. Baxter, G. Bassioni, E. Herdtweck, F. Kühn, *Dalton Trans.* **2009**, 8746.

<sup>20</sup> M. Groarke, I. Gonçalves, W. Herrman, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 649, 108.

<sup>21</sup> S. Bruno, L. Fernandes, I. Gonçalves, P. Pillinger, J. Rocha, A. Valente, *Catal. Today* **2006**, 114, 263.

Por otro lado, para la preparación de alcóxidos de dioxomolibdeno(VI) con un ligando trifenilsililóxido, el método general ha sido descrito por DeKock y Huang.<sup>22</sup> En este caso, por sililación directa del  $\text{Ag}_2\text{MoO}_4$  con clortrifenilsilano se obtiene  $\text{MoO}_2(\text{OSiPh}_3)_2$ , que fue el primer complejo tetraédrico de dioxomolibdeno(VI) caracterizado estructuralmente. Partiendo de éste, Gonçalves y col. han descrito la obtención de sililóxidos de dioxomolibdeno(VI) con bis-oxazolinas quirales,<sup>23</sup> y pirazolilpiridinas<sup>24</sup> (Esquema A.5).



Esquema A.5

## A.2 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos bidentados monoaniónicos

El método de preparación de muchos de estos complejos de dioxomolibdeno(VI) que presentan ligandos bidentados monoaniónicos implica el uso de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , el cual es comercial, aunque también puede ser preparado fácilmente desde molibdatos ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ) y acetilacetona ( $\text{acacH}$ ) ajustando el pH con ácido nítrico.<sup>25</sup>

Los complejos  $[\text{MoO}_2(\text{L}-\text{O},\text{O})_2]$ , con ligandos bidentados monoaniónicos *O,O*-dadadores, se preparan normalmente por reacción de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  con un ligando capaz de desplazar una o dos de las moléculas de  $\text{acacH}$  del entorno de coordinación del molibdeno. Por ejemplo, en el Esquema A.6 se representa el uso de 3-hidroxi-2-piridinonas como

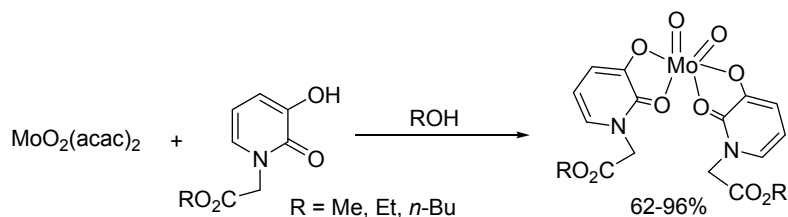
<sup>22</sup> M. Huang, C.W. DeKock, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2287.

<sup>23</sup> S.M. Bruno, B. Monteiro, M.S. Balula, F.M. Pedro, M. Abrantes, A.A. Valente, M. Pillinger, P. Ribeiro Claro, F.E. Kühn, I.S. Gonçalves, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 260, 11.

<sup>24</sup> A.C. Coelho, A. M. Nolasco, S.S. Balula, M.M. Antunes, C.C.L. Pereira, F.A. Almeida Paz, A.A. Valente, M. Pillinger, P. Ribeiro-Claro, J. Klinowski, I.S. Gonçalves, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 525.

<sup>25</sup> M.M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3188.

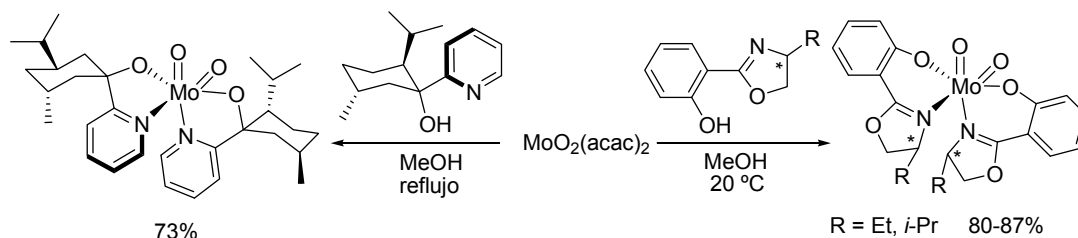
ligandos bidentados monoaniónicos, dando lugar a los correspondientes complejos *cis*-dioxomolibdeno(VI).<sup>26</sup>



Esquema A.6

Para la preparación de complejos con ligandos monoaniónicos *N,O*-dadores, también se suele utilizar  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  como fuente de molibdeno, en presencia del correspondiente ligando. Esta metodología ha sido empleada satisfactoriamente para la síntesis de complejos quirales, como por ejemplo con el ligando piridina-alcóxido derivado del (-)-mentol,<sup>27</sup> que se muestra en el Esquema A.7.

Existen varias revisiones sobre la síntesis y reactividad de este tipo de complejos quirales de dioxomolibdeno(VI),  $[\text{MoO}_2\text{L}_2]$  ( $\text{L} = 2'$ -piridil alcóxido). Estos complejos han sido muy utilizados, debido a la fácil preparación de los ligandos y al hecho de que son muy resistentes a la degradación.<sup>28,29</sup> El primer complejo de dioxomolibdeno(VI) con un ligando quiral, del tipo oxazolina, fue sintetizado también desde  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ . Estos complejos neutros se obtienen como mezclas de diastereoisómeros (Esquema A.7).<sup>30</sup>



Esquema A.7

<sup>26</sup> E.J. Brown, A.C. Whitwood, P.H. Walton, A.K. Duhme-Klair, *Dalton Trans.* **2004**, 2458.

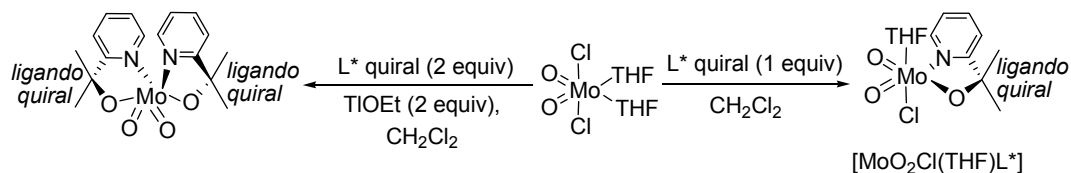
<sup>27</sup> S. Bellemin-Lapponaz, K.S. Coleman, J.A. Osborn, *Polyhedron* **1999**, *18*, 2533.

<sup>28</sup> W. A. Herrmann, J. Haider, J. Fridgen, G.M. Lobmaier, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 69.

<sup>29</sup> J. Fridgen, W.A. Herrmann, G. Eickerling, A.M. Santos, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2752.

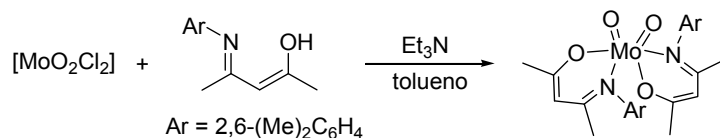
<sup>30</sup> M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, G. Noguera, E. Cerrada, M. Hursthouse, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1071.

Partiendo del  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{thf})_2$  es posible preparar el mismo tipo de complejos  $[\text{MoO}_2\text{L}_2]$  ( $\text{L} = 2'$ -piridil alcóxido) por reacción con dos equivalentes de ligando quiral en presencia de etóxido de talio (TIOEt). Sin embargo, si se emplea un único equivalente de ligando ópticamente activo se obtienen complejos de fórmula general  $[\text{MoO}_2\text{Cl}(\text{thf})\text{L}^*]$  (Esquema A.8).<sup>31</sup>



Esquema A.8

Otro complejo de este tipo, bis( $\beta$ -cetiminato), ha sido preparado por reacción de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  y 4-(2,6-dimetil-fenilimino)-pent-2-en-2-ol en presencia de un exceso de  $\text{Et}_3\text{N}$  (Esquema A.9).<sup>32</sup>



Esquema A.9

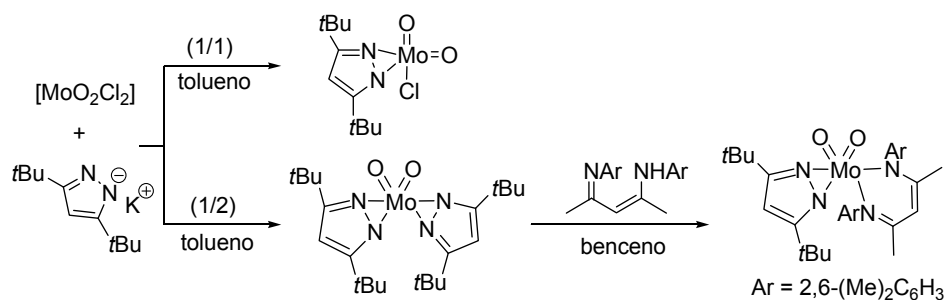
Mösch-Zanetti y col. han descrito la preparación de los primeros complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos  $\eta^2$ -pirazolato ( $N,N$ -dadores) por reacción de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  con uno o dos equivalentes de 3,5-di-*t*-butilpirazolato de potasio (Esquema 10).<sup>33</sup> Más recientemente ha sido descrita la introducción del ligando  $\beta$ -dicetimidato al núcleo de  $[\text{MoO}_2]^{2+}$  usando  $\text{MoO}_2(\eta^2\text{-Pz})_2$  como precursor (Esquema A.10).<sup>34</sup>

<sup>31</sup> A.A.Valente, I.S. Gonçalves, A.Lopes, J.E. Rodríguez, M. Pillinger, C.C Romão, *New J. Chem.* **2001**, 25, 959.

<sup>32</sup> G. Lyashenko, G. Saischek, A. Pal, R. Herbst-Irmer, N.C. Mösch-Zanetti, *Chem. Commun.* **2007**, 701.

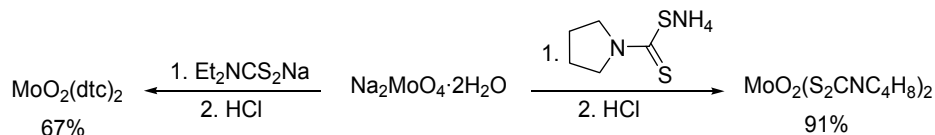
<sup>33</sup> K. Most, S. Köpke, F. Dall'Antonia, N.C. Mösch-Zanetti, *Chem. Commun.* **2002**, 1676.

<sup>34</sup> G. Lyashenko, R. Herbst-Irmer, V. Jancik, A. Pal, N.C. Mösch-Zanetti, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 113.



Esquema A.10

Por su parte, complejos con ligandos bidentados *S,S*-dadores, tales como  $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$ , referido como  $\text{MoO}_2(\text{dte})_2$  (*dte* = *N,N*-dietil ditiocarbamato) ó el complejo  $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNC}_4\text{H}_8)_2$ , son fácilmente accesibles a partir de  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y dietilditiocarbamato de sodio ó *N,N*-butan-1,4-diil ditiocarbamato de amonio, respectivamente (Esquema A.11).<sup>35,36</sup>



Esquema A.11

### A.3 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos aniónicos tridentados

Los ligandos tridentados han tenido un impacto significativo en el modelado del centro activo de las enzimas de molibdeno.<sup>37</sup> La síntesis de complejos tris(pirazolil)borato de dioxomolibdeno(VI), como  $[\text{Tp}^*\text{MoO}_2\text{X}]$ , donde ( $\text{Tp}^* = [\text{HB}(\text{Me}_2\text{pz})_3]^-$  = hidrottris(3,5-dimetil-1-pirazolil)borato) ha sido descrita por Enemark y col. La preparación de  $\text{Tp}^*\text{MoO}_2\text{Cl}$  se llevó a cabo por reacción directa de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ , o alternativamente  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2]$  ( $\text{L} = \text{THF}, \text{DMSO}, \text{OPPh}_3$ ), con la sal potásica,  $\text{K}[\text{HB}(\text{Me}_2\text{pz})_3]$  (Esquema A.12).<sup>38</sup>

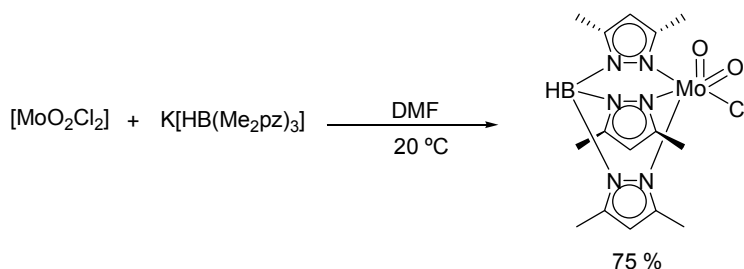
<sup>35</sup> H. Arzoumanian, H. Krentzien, C. Corao, R. López, G. Agrifoglio, *Polyhedron* **1995**, *14*, 2887.

<sup>36</sup> H. Teruel, Y.C. Gorrín, L.R. Falvello, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *316*, 1.

<sup>37</sup> J.H. Enemark, C.G. Young, *Adv. Inorg. Chem.* **1993**, *40*, 1.

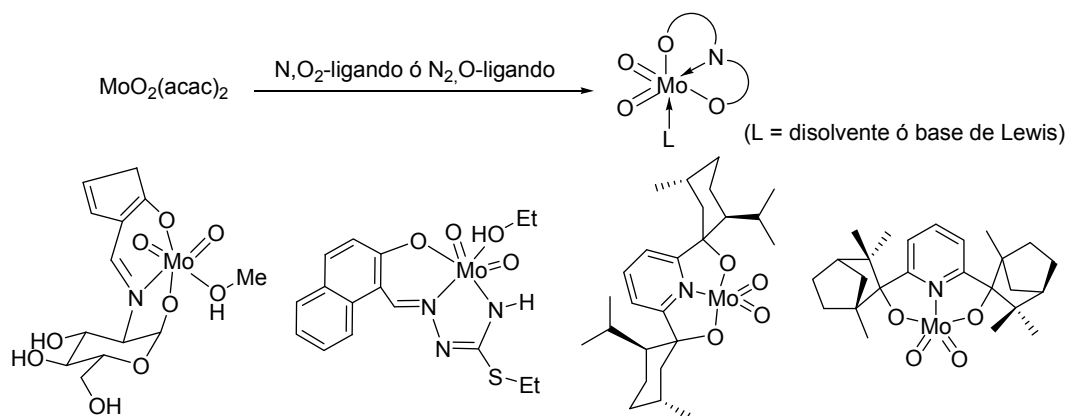
<sup>38</sup> S. Roberts, C. Young, C. Kipke, Jr.W. Cleland, K. Yamanouchi, J.H. Enemark, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3650.





Esquema A.12

Para la obtención de otros complejos con ligandos dianiónicos tridentados la mayoría de las rutas sintéticas se basan en la reacción de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  y el correspondiente ligando tridentado dianiónico  $N,O_2$ - o  $N_2,O$ -dador. Al producirse el desplazamiento de las dos moléculas de  $\text{acacH}$  y la coordinación del ligando tridentado, la sexta posición de coordinación está generalmente ocupada por el disolvente o una base de Lewis. El Esquema A.13 muestra diferentes complejos que han sido preparados siguiendo esta estrategia.<sup>39,40,41</sup>



Esquema A.13

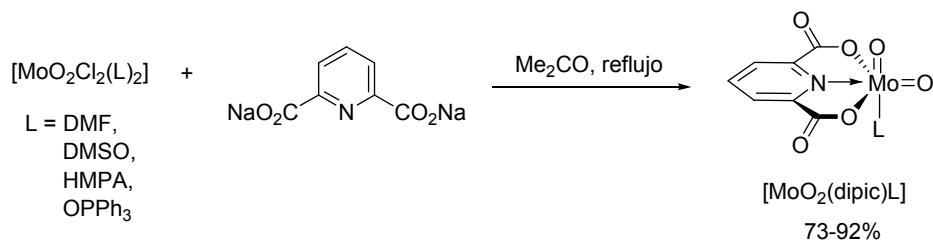
Por otra parte, complejos del tipo piridina-2,6-dicarboxilato de dioxomolibdeno(VI),  $[\text{MoO}_2(\text{dipic})\text{L}]$  son fáciles de preparar por tratamiento de complejos  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2]$ , tales como  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dms})_2$ ,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{hmpa})_2$ , ó  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  con la sal disódica del ácido 2,6-piridina-dicarboxílico (Esquema A.14).<sup>42</sup>

<sup>39</sup> J. Zhao, X. Zhou, A.M. Santos, E. Herdtweck, C. Romão, F.E. Kühn, *Dalton Trans.* **2003**, 3736.

<sup>40</sup> S. Duman, I. Kizilcikli, A. Koca, M. Akkurt, B. Ülküseven, *Polyhedron* **2010**, *29*, 2924.

<sup>41</sup> M.R. Pedrosa, J. Escribano, R. Aguado, R. Sanz, V. Díez, F.J. Arnáiz, *Polyhedron* **2010**, *29*, 841.

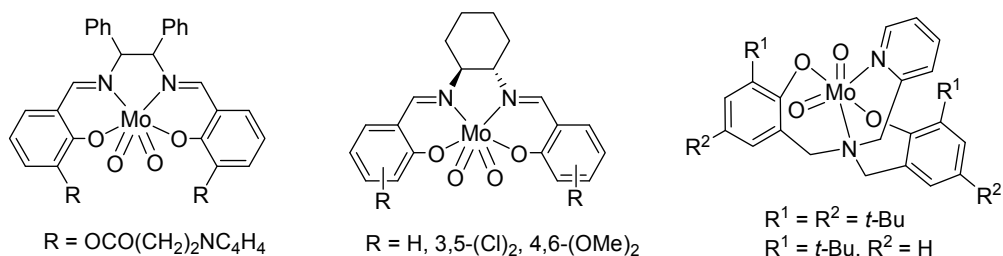
<sup>42</sup> F.J. Arnáiz, R. Aguado, M.R. Pedrosa, A. De Cian, J. Fischer, *Polyhedron* **2000**, *19*, 2141.



Esquema A.14

#### A.4 Complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos tetradentados dianiónicos

Los complejos de fórmula general  $[\text{MoO}_2\text{L}]$ , donde L es un ligando dianiónico tetradentado, se obtienen normalmente por el desplazamiento de la acetilacetona (acacH) del complejo  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ . Así, se preparan de forma sencilla los complejos con bases de Schiff ó ligandos  $N_2, O_2$ -dadores tipo Salen, como los que se muestran en el Esquema A.15.<sup>43,44,45</sup>



Esquema A.15

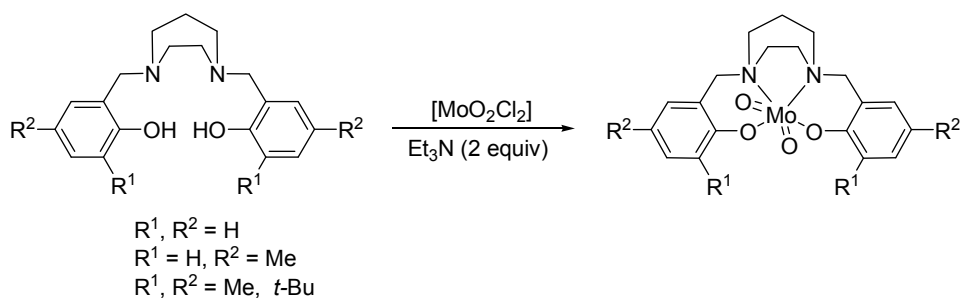
Por otro lado, complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos  $N_2, O_2$ -tetradentados asimétricos, como los representados en el Esquema A.16, se obtienen desde  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  en presencia de dos equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ .<sup>46</sup>

<sup>43</sup> S.M. Bruno, S. Balula, A. Valente, F.A. Almeida Paz, M. Pillinger, C. Sousa, J. Klinowski, C. Freire, P. Ribeiro-Claro, I.S. Gonçalves, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 185.

<sup>44</sup> K. Ambroziak, R. Pelech, E. Milchert, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, *Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *211*, 9.

<sup>45</sup> Y.L. Wong, L.H. Tong, J.R. Dilworth, D.K.P. Ng, H.K. Lee, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4602.

<sup>46</sup> R. Mayilmurugan, B. Harum, M. Volpe, M. Palaniandavar, N. Möschen-Zanetti, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 704.



Esquema A.16

## B. REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI)

### B.1 Reacciones de transferencia de átomos de oxígeno

La mayoría de las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno involucran centros metálicos en alto estado de oxidación. La transferencia de un átomo de oxígeno a un sustrato está acompañada de la transferencia de un par de electrones. Este tipo de reacciones es, con diferencia, el comportamiento más característico y estudiado de los complejos de dioxomolibdeno(VI) (véase Esquema 1, Introducción).<sup>47</sup>

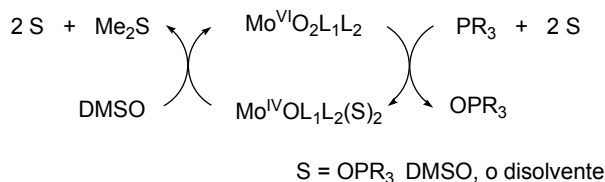
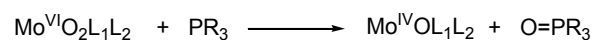
Las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno con complejos de dioxomolibdeno(VI) y fosfinas terciarias, que generan los correspondientes complejos de oxomolibdeno(IV), han sido ampliamente investigadas debido a la facilidad para controlar la reacción de oxidación sobre el fósforo.

En el mecanismo más ampliamente aceptado para esta reacción se forma un intermedio con un óxido de fosfina coordinado al centro metálico que, posteriormente, libera los productos de reacción,  $OPPh_3$  y el complejo de monoxomolibdeno(IV) (Esquema A.17).<sup>48</sup> Concretamente, cuando el complejo de molibdeno(VI) posee dos grupos oxo en *cis*-, se produce el ataque nucleófilo de la fosfina a un orbital  $\pi^*$  vacío del  $Mo=O$ , mientras que el segundo ligando oxo juega un papel importante en esta transformación, ya que se ha comprobado que forma un triple enlace formal con el molibdeno, estabilizando la especie

<sup>47</sup> H. Arzoumanian, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178, 191.

<sup>48</sup> A. K. Rapé, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3287.

final de monoxomolibdeno(IV).<sup>49</sup> La velocidad de esta reacción aumenta al hacerlo el carácter nucleofílico de la fosfina, según la serie  $\text{PEt}_3 > \text{PEt}_2\text{Ph} > \text{PEtPh}_2 > \text{PPh}_3$ .<sup>50</sup>



**Esquema A.17**

En este contexto, Holm y col. comprobaron, mediante sustratos marcados isotópicamente, que la enzima dimetil sulfóxido reductasa de la *Rhodobacter sphaeroides* cataliza la reacción de transferencia de oxígeno del grupo sulfóxido, incorporándolo a una fosfina soluble en agua, mediante un simple ciclo catalítico que puede considerarse como un modelo verosímil para el estudio de enzimas que catalizan este tipo de reacciones, como el representado en el Esquema A.17.<sup>50</sup>

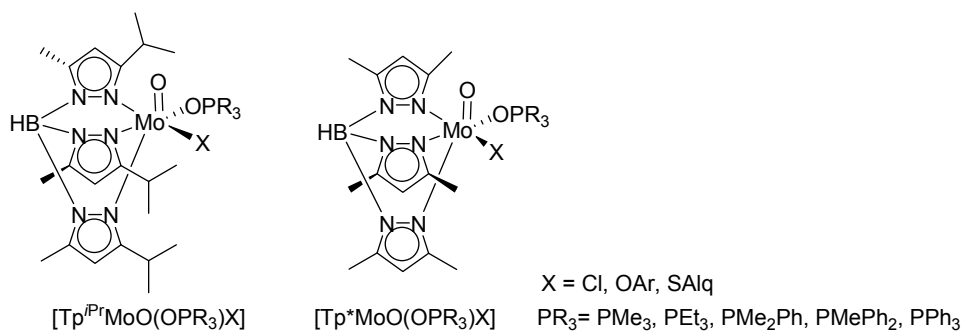
Más recientemente, Basu y col. han podido aislar y caracterizar un intermedio,  $[\text{Tp}^{\text{ipr}}\text{MoO}(\text{OPh})(\text{OPEt}_3)]$  ( $\text{Tp}^{\text{ipr}}$ = hidrottris(3-isopropil-1-pirazolil)borato), en la reacción de transferencia de átomos de oxígeno entre el complejo de dioxomolibdeno(VI),  $[\text{Tp}^{\text{ipr}}\text{MoO}_2(\text{OPh})]$ , y  $\text{PEt}_3$ .<sup>49</sup> De la misma forma se han podido aislar y caracterizar otros compuestos de similar naturaleza,  $[\text{Tp}^{\text{ipr}}\text{MoO}(\text{OPR}_3)\text{X}]$  y  $[\text{Tp}^*\text{MoO}(\text{OPR}_3)\text{X}]$ , (X= Cl, OAr, SAlq; R= Alq, Ar;  $\text{Tp}^*$ = hidrottris(3,5-dimetil-1-pirazolil)borato) (Esquema A.18).<sup>51,52</sup>

<sup>49</sup> P.D. Smith, A.J. Millar, A.C.G. Young, A. Ghosh, P.J. Basu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9298.

<sup>50</sup> B. E. Schultz, R. Hille, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 827.

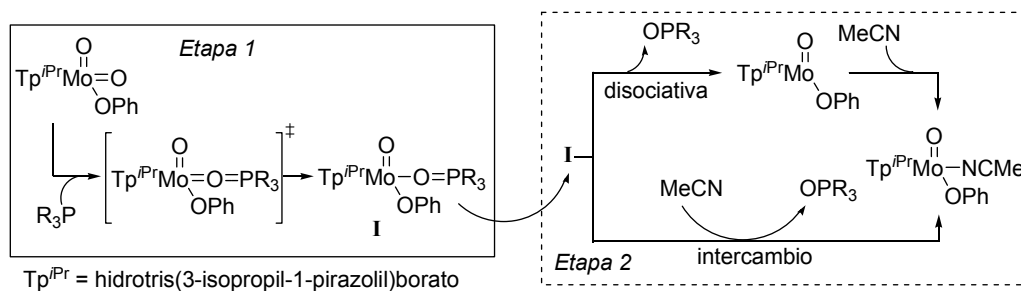
<sup>51</sup> A.J. Millar, C. Doonan, P. Smith, P. Basu, C. Young, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3255.

<sup>52</sup> a) V. Nemykin, P. Basu, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7492 b) V. Nemykin, J. Laskin, P. Basu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8604.



Esquema A.18

Estos autores han llevado a cabo una investigación detallada del mecanismo de reacción del complejo  $[Tp^{iPr}MoO_2(OPh)]$  con fosfinas terciarias en  $CH_3CN$ . La reacción global se describe en dos etapas, definidas teórica y experimentalmente (Esquema A.19).<sup>53</sup> El mecanismo de la primera etapa implica un ataque nucleófilo convencional de la fosfina al orbital vacío  $\pi^*$   $Mo=O$ , y el ataque nucleofílico del grupo oxo terminal a un orbital  $\sigma^*$   $P-C$  de la fosfina. El estado de transición asociativo de la reacción conduce a un intermedio **I**, en el cual el óxido de fosfina sigue estando coordinado con el centro metálico.



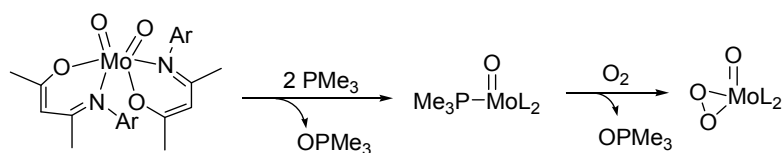
Esquema A.19

En la segunda etapa, una molécula de disolvente sustituye al óxido de fosfina, lo cual conduce a la formación de un complejo de monoxomolibdeno(IV). La solvatación del intermedio puede proceder a través de un mecanismo puramente disociativo, o bien a través de un intercambio disociativo. La etapa limitante de la velocidad de reacción es el ataque nucleofílico, aunque se puede alterar el paso limitante mediante la elección adecuada del sustrato y/o de los ligandos en torno al centro metálico (Esquema A.19).<sup>52</sup>

<sup>53</sup> B. Kail, L.M. Pérez, S. Zaric, A.J. Millar, C.G. Young, M.B. Hall, P. Basu, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7501.

Respecto a la síntesis de nuevos complejos de dioxomolibdeno(VI) con actividad catalítica para la oxidación de fosfinas terciarias con sulfóxidos, encontramos numerosos trabajos en la literatura resultando sorprendente que, en proporción, haya pocos trabajos utilizando otros agentes oxidantes.

Por ejemplo, Mösch-Zanetti y col. publicaron la preparación del primer complejo de dioxomolibdeno(VI) con ligandos  $\eta^2$ -pirazolato (véase el Esquema A.10), que también muestra actividad catalítica en la oxidación de  $\text{PPh}_3$  en presencia de DMSO.<sup>33</sup> Estos autores han publicado que el complejo bis( $\beta$ -cetiminato) de dioxomolibdeno (véase Esquema A.9), se puede reducir al monooxo complejo de molibdeno(IV) correspondiente mediante su reacción estequiométrica con  $\text{PMe}_3$ . Además de mostrar actividad catalítica transfiriendo oxígeno de DMSO a  $\text{PMe}_3$ , el compuesto reducido es capaz de activar rápidamente el oxígeno molecular formando un complejo peroxo-monooxo (Esquema A.20).<sup>32</sup>



Esquema A.20

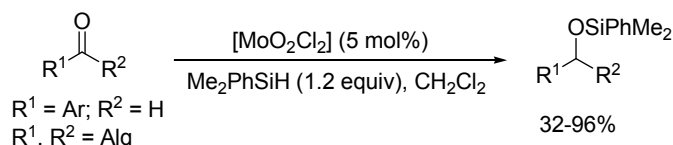
## B.2 Reacciones de hidrosililación y activación de hidrógeno

Considerando el alto estado de oxidación que presentan los oxocomplejos de molibdeno, es de esperar que su aplicación principal sea en oxidaciones catalíticas y reacciones de transferencia de átomos de oxígeno, como las descritas en el apartado anterior. De hecho, el uso de estos complejos en las correspondientes reducciones catalíticas era extremadamente raro antes del año 2003.

En ese año, Toste describió el uso de un complejo de dioxorenio(V),  $\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2$ , como catalizador en la hidrosililación de aldehídos y cetonas para generar los alcoholes *O*-sililados correspondientes.<sup>54</sup> De forma análoga, Romão, Royo y col. demostraron por primera vez que el complejo  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  también cataliza la hidrosililación de aldehídos y

<sup>54</sup> J.J. Kennedy-Smith, K.A. Nolin, H.P. Gunterman, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4056.

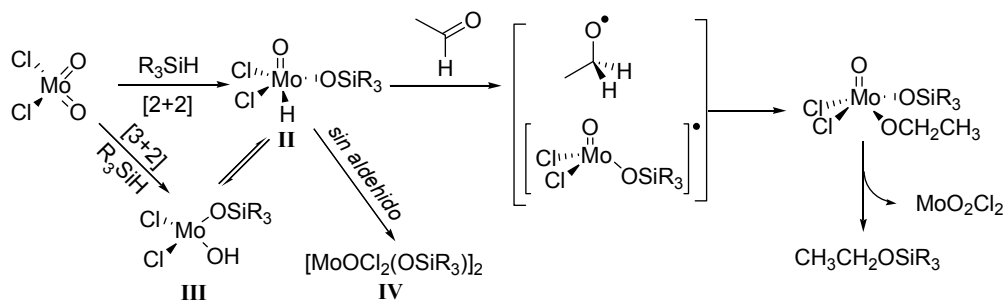
cetonas con dimetilfenilsilano ( $\text{Me}_2\text{PhSiH}$ ), obteniéndose los correspondientes dimetilfenilsililéteres con buenos rendimientos (Esquema A.21).<sup>55</sup>



Esquema A.21

Estudios computacionales del sistema  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ /acetaldehído en  $\text{CH}_3\text{CN}$  sugieren una adición  $[2+2]$  del silano al enlace  $\text{Mo}=\text{O}$  para formar el hidruro  $[\text{MoOCl}_2\text{H}(\text{OSiR}_3)]$  **II**, aunque una adición  $[3+2]$  y la formación de la especie  $[\text{MoCl}_2\text{OH}(\text{OSiR}_3)]$  **III**, no puede ser descartada por completo (Esquema A.22). La formación del sililéter **II** a partir del hidruro puede transcurrir a través de una reacción concertada, una migración de hidruro, o una reacción radicalaria. Si bien, en las condiciones particulares planteadas el mecanismo radicalario es el más probable desde un punto de vista teórico y experimental.<sup>56</sup>

Por otro lado, en ausencia de sustratos carbonílicos, el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  reacciona con  $\text{Me}_2\text{PhSiH}$  para generar el complejo dinuclear de molibdeno(V),  $[\text{MoOCl}_2(\text{OSiPhMe}_2)]_2$  **IV**, probablemente como resultado de la asociación de dos especies paramagnéticas, formadas por medio de la adición inicial  $[2+2]$  (Esquema A.22).



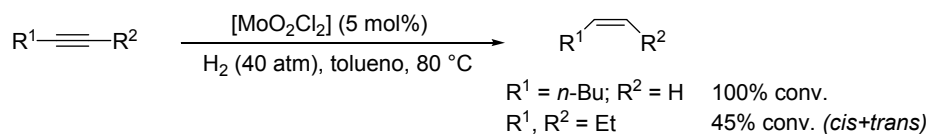
Esquema A.22

Más recientemente, Royo y col. han descrito la primera aplicación de oxocomplejos metálicos de alto estado de oxidación como catalizadores en la reducción de sustratos orgánicos con hidrógeno, aunque en condiciones drásticas y tiempos largos de reacción. Complejos de renio, tales como  $\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)$ ,  $\text{MeReO}_3$ , y complejos de molibdeno como

<sup>55</sup> A.C. Fernandes, R. Fernandes, C.C. Romão, B. Royo, *Chem. Commun.* **2005**, 213.

<sup>56</sup> P.J. Costa, C.C. Romão, A.C. Fernandes, B. Royo, P. Reis, M.J. Calhorda, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3934.

[MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] y MoO<sub>2</sub>(dtc)<sub>2</sub>, han demostrado ser capaces de activar el hidrógeno, catalizando la hidrogenación selectiva de alquinos a los correspondientes alquenos (Esquema A.23).<sup>57</sup>

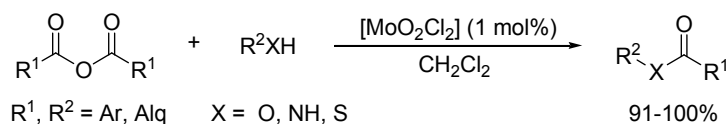


Esquema A.23

### B.3 Reacciones como ácido/base de Lewis

Las entidades Mo=O en complejos de dioxomolibdeno(VI) tienen un carácter potencialmente anfótero (<sup>+</sup>Mo—O<sup>-</sup>). La carga parcial positiva sobre el átomo de molibdeno, junto con la presencia de orbitales de baja energía no ocupados, hace que el centro metálico se comporte como un ácido de Lewis, mientras que la carga negativa parcial sobre el átomo de oxígeno, y sus pares solitarios, hacen que pueda comportarse como una base de Lewis.<sup>58</sup>

En 2001, Chen describió el carácter anfótero de la entidad V=O en la sustitución nucleofílica de grupos acilo en anhídridos.<sup>59</sup> Más tarde, estos autores describieron esta misma reacción, catalizada por complejos de cromo, molibdeno y wolframio. Encontraron que el [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] es el catalizador más activo, de los estudiados del grupo VIb, en la sustitución nucleofílica de diversos anhídridos con una gran variedad de alcoholes, aminas y tioéteres, generando los correspondientes ésteres, amidas y tioéteres, con altos rendimientos y elevada quimioselectividad (Esquema A.24).<sup>60</sup>



Esquema A.24

Esta reacción de acilación quimioselectiva con [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] no tiene precedentes con complejos de dioxomolibdeno(VI), y diferentes experimentos realizados por el mismo grupo

<sup>57</sup> P. Reis, P.J. Costa, C.C. Romão, J.A. Fernandes, M.J. Calhorda, B. Royo, *Dalton Trans.* **2008**, 1727.

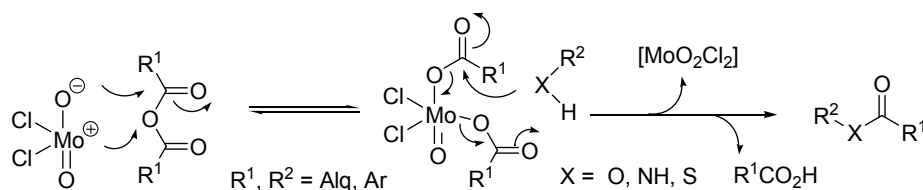
<sup>58</sup> K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett* **2007**, 686.

<sup>59</sup> C.T. Chen, J-H. Kuo, C-H. Li, N.B. Barhate, S-W. Hon, T-W. Li, S-D. Chao, C-C. Liu, Y-C. Chang, J-S. Liu, Y-C Chou, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3729.

<sup>60</sup> C.T. Chen, J-H. Kuo, V.D. Pawar, S. Munot, S-S. Weng, C-H. Ku, C-Y. Liu, Y-C. Chou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1188.



de investigación demostraron la participación de un intermedio de oxomolibdeno, generado in situ por la doble acilación del anhídrido con la entidad anfótera Mo=O ( $^+Mo-O^-$ ) del que, posteriormente, se liberan los productos de reacción correspondientes (Esquema A.25).<sup>60</sup>



Esquema A.25

### C. APLICACIONES EN SÍNTESIS ORGÁNICA DE LOS COMPLEJOS DE DIOXOMOLIBDENO(VI)

En función del tipo de transformación orgánica involucrada, y teniendo en cuenta los principales patrones de reactividad, las aplicaciones en Síntesis Orgánica de los complejos de dioxomolibdeno se van a dividir en 7 apartados.

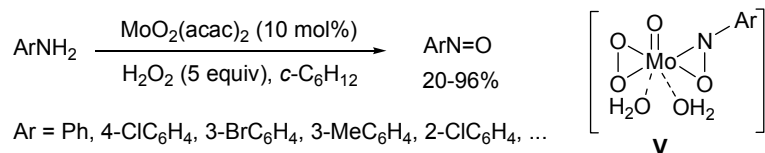
#### **C.1 Reacciones de oxidación-reducción de heteroátomos unidos a carbono**

En la mayor parte de los casos las reacciones de oxidación se manifiestan como un aumento del número de átomos de oxígeno unidos a un heteroátomo concreto, mientras que la reacción de reducción, por lo general, implica una reducción del número de átomos de oxígeno unidos a dicho heteroátomo.

##### **C.1.1 Oxidación-reducción de nitrógeno, fósforo y arsénico**

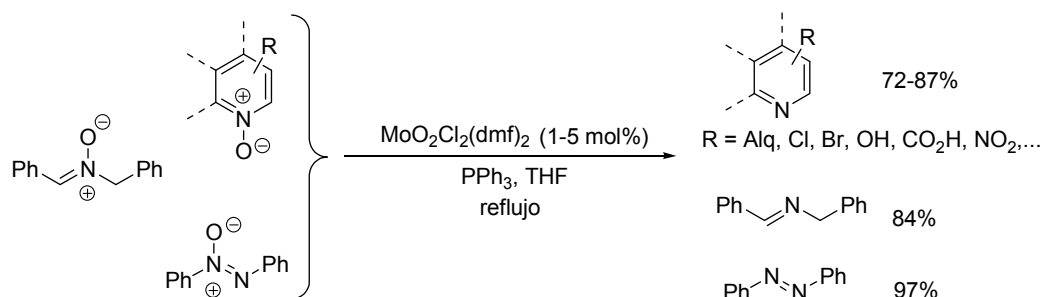
Porta y Prati describieron un método para la síntesis de nitrosobencenos, a partir de anilinas sustituidas, usando  $MoO_2(acac)_2$  como catalizador (Esquema A.26).<sup>61</sup> En la reacción, llevada a cabo en ciclohexano, se produce un ataque nucleofílico de la amina a un ligando peroxo del complejo, formado in situ mediante reacción del catalizador de molibdeno con  $H_2O_2$ . Estos autores caracterizaron como intermedio de reacción un complejo metálico V, con ligandos oxo, peroxo,  $\eta^2$ -nitroso y con dos moléculas de agua para completar la esfera de coordinación.

<sup>61</sup> F. Porta, L. Prati, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 157, 123.

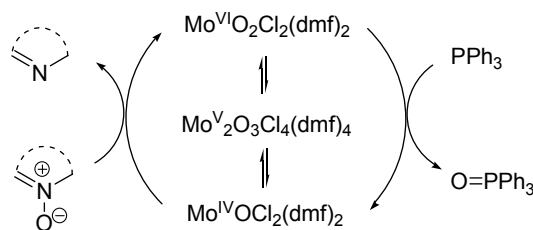


Esquema A.26

En nuestro grupo de investigación se ha descrito la desoxigenación selectiva de varios tipos de *N*-óxidos con trifetilfosfina, catalizada por el complejo MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>. Así, una amplia gama de *N*-óxidos de piridina funcionalizados, así como nitronas y azoxiderivados, han sido reducidos selectivamente a las correspondientes piridinas, iminas y azocompuestos con altos rendimientos (Esquema A.27).<sup>62</sup>

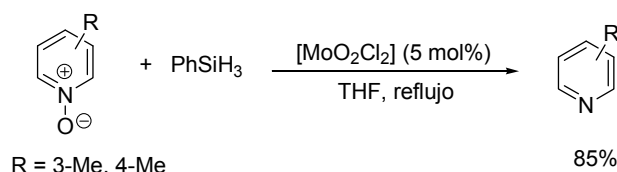


La propuesta mecanística simplificada, mostrada en el Esquema A.28, implica la reducción inicial del catalizador con PPh<sub>3</sub> para dar un complejo de molibdeno(IV), el cual en presencia del complejo inicial podría proporcionar a un complejo dinuclear de oxomolibdeno(V). Sin embargo, es probable que, en las condiciones de reacción, se puedan formar diferentes cloro-complejos de oxomolibdeno y comportarse todos ellos como catalizadores eficientes en estos procesos de oxo-transferencia.<sup>62</sup>



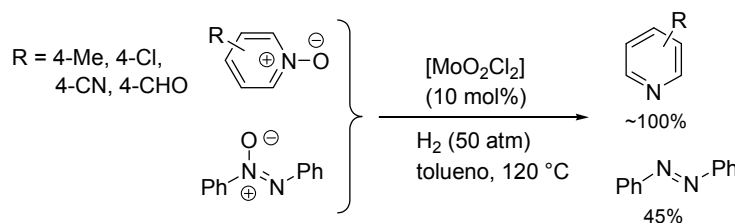
<sup>62</sup> R. Sanz, J. Escribano, Y. Fernández, M.R. Pedrosa, R. Aguado, F.J. Arnáiz, *Synlett* **2005**, 1389.

Más tarde, Fernandes y Romão describieron una reacción similar para la reducción de *N*-óxidos de 3- y 4-metil-piridina usando fenilsilano (PhSiH<sub>3</sub>) como aceptor de oxígeno y diclorodioxomolibdeno(VI) como catalizador (Esquema A.29).<sup>63</sup>



Esquema A.29

En 2009, en el grupo de trabajo de Royo ampliaron el alcance de la capacidad reductora del sistema H<sub>2</sub>/[MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (véase Esquema A.23) a otros sustratos. Así, mientras que *N*-óxidos de piridina sencillos son eficientemente desoxigenados, los azoxibencenos son reducidos con rendimientos moderados (Esquema A.30).<sup>64</sup>



Esquema A.30

En nuestro grupo de investigación también se ha descrito la ciclación reductora de compuestos nitroaromáticos, catalizada con complejos de dioxomolibdeno(VI), para la síntesis de carbazoles e indoles.<sup>65</sup> La desoxigenación de diferentes 2-nitrobifenilos **VI** con PPh<sub>3</sub> se lleva a cabo en tolueno a reflujo para obtener los correspondientes carbazoles. La misma reacción a partir de los derivados de *o*-nitroestireno **VII** da lugar a indoles 2-sustituídos (Esquema A.31). Este proceso supone la versión catalítica de la ciclación reductora de Cadogan.<sup>66</sup>

Alternativamente, también en nuestro grupo de investigación, se ha puesto a punto un procedimiento “*one-pot*” para la preparación de 2-acilindoles y 2-alcoxicarbonilindoles a partir de 2-nitrobenzaldehídos **VIII** (Esquema A.31). Una reacción de Wittig seguida de la

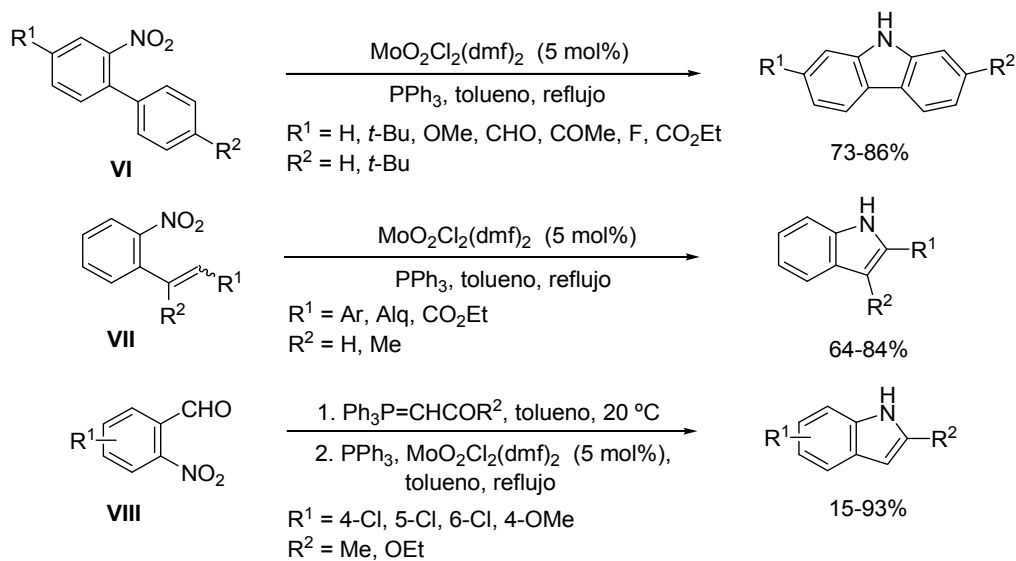
<sup>63</sup> A.C. Fernandes, C.C. Romão, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9650.

<sup>64</sup> P.M. Reis, B. Royo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 949.

<sup>65</sup> R. Sanz, J. Escribano, M.R. Pedrosa, R. Aguado, F.J. Arnáiz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 713.

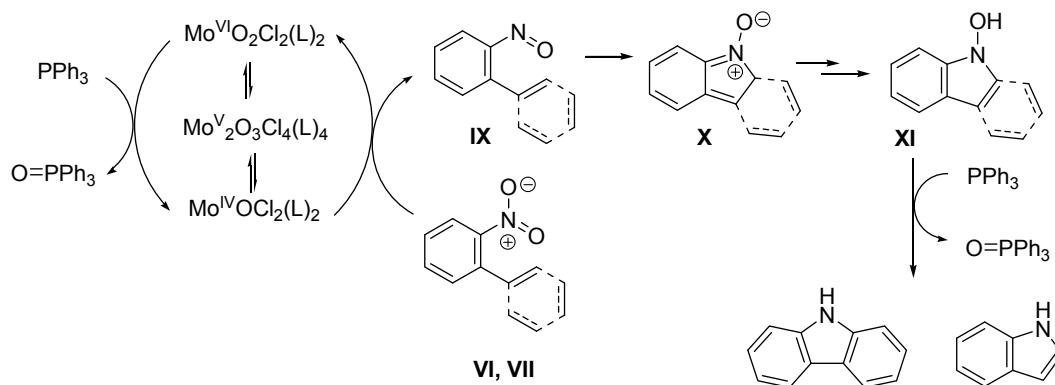
<sup>66</sup> a) J.I.G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R.K. Mackie, R.J.G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4381. b) R.J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3604.

adición de trifenilfosfina y una cantidad catalítica del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ , proporciona los derivados indólicos 2-sustituídos con buenos rendimientos.<sup>65</sup>



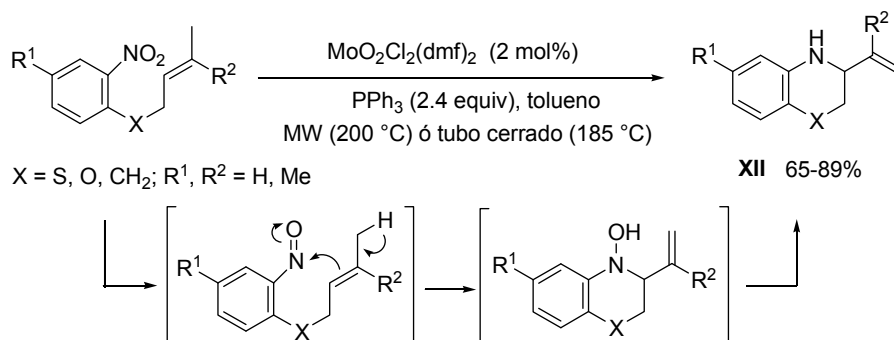
Esquema A.31

En cuanto al mecanismo, se ha propuesto un ciclo catalítico similar al planteado anteriormente para la desoxigenación de *N*-óxidos de amina (véase Esquema A.28). Así, la reducción catalítica de los sustratos **VI** y **VII** conduce, en este caso, a los correspondientes nitroso derivados **IX**, los cuales pueden experimentar una ciclación del tipo nitroso-eno para generar una nitrona **X**, la cual se isomeriza al *N*-hidroxiderivado **XI**, que sufriría una segunda reducción para dar, respectivamente, el carbazol o el indol finales (Esquema A.32).<sup>65</sup>



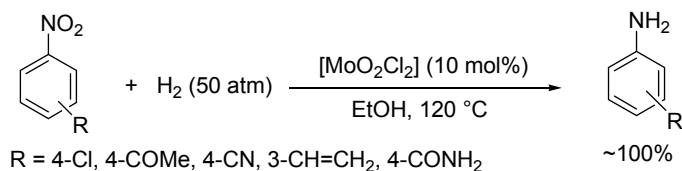
Esquema A.32

En este mismo campo, en 2010 el grupo de Beifuss extendió el uso de la combinación del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  como catalizador y  $\text{PPh}_3$  como agente reductor para la síntesis de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinas, y otros heterociclos similares **XII**, mediante la ciclación reductora de los correspondientes  $\omega$ -nitroalquenos, demostrando que estas reacciones siguen un mecanismo nitroso-eno y no una inserción directa C-H sobre un nitreno (Esquema A.33).<sup>67</sup>



Esquema A.33

Por su parte, Royo y Reis han descrito la reducción de compuestos nitroarómicos empleando  $\text{H}_2$  como agente reductor y  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  como catalizador. La reacción es altamente quimioselectiva permaneciendo intactos enlaces olefinicos, grupos carbonilo, grupos ciano y halógenos, obteniéndose las correspondientes anilinas con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema A.34).<sup>56,64</sup>



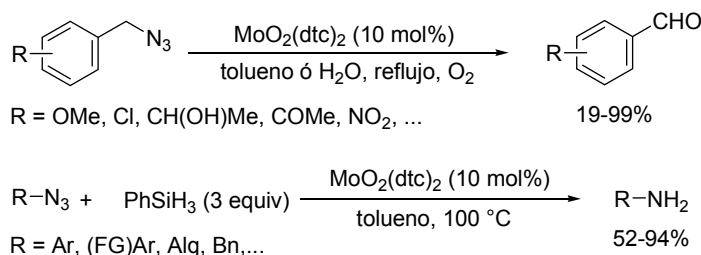
Esquema A.34

Por otra parte, la oxidación aeróbica quimioselectiva de azidas bencílicas a los correspondientes benzaldehídos con oxígeno ó DMSO ha sido estudiada por Prabhu y Maddani utilizando  $\text{MoO}_2(\text{dte})_2$  como catalizador.<sup>68</sup> Estos autores también han puesto a punto un método eficaz para la reducción catalítica de azidas (incluyendo aromáticas,

<sup>67</sup> C.C. Malakar, E. Merisor, J. Conrad, U. Beifuss, *Synlett* **2010**, 1766.

<sup>68</sup> M. Maddani, K.R. Prabhu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4526.

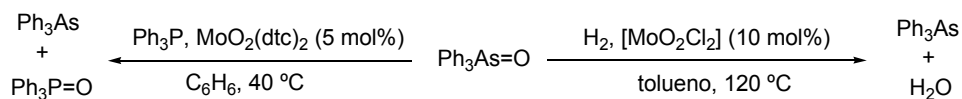
alquílicas, alílicas y bencílicas) a las correspondientes aminas, en presencia de  $\text{PhSiH}_3$ , con rendimientos moderados (Esquema A.35).<sup>69</sup>



Esquema A.35

La reacción de oxidación de fosfinas terciarias, para obtener los correspondientes óxidos de fosfina, ha sido objeto de numerosos estudios relativos a las reacciones de transferencia de átomos de oxígeno con complejos de dioxomolibdeno(VI), como se ha mostrado ya con algunos ejemplos (véase Esquemas A.17-20).

En este contexto, también se ha descrito un método práctico para regenerar trifenilarsina a partir de óxido de trifenilarsina, con  $\text{PPh}_3$  como aceptor de oxígeno y catalizado por  $\text{MoO}_2(\text{dte})_2$ .<sup>70</sup> Además, el complejo  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  también es capaz de catalizar la reducción de óxidos de trifenilarsina con  $\text{H}_2$  como agente reductor (Esquema A.36).<sup>64</sup>



Esquema A.36

### C.1.2 Oxidación-reducción de azufre

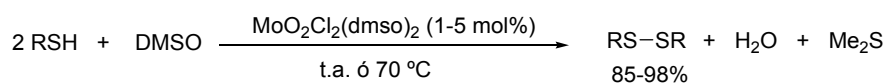
Diferentes derivados de azufre, principalmente tioles, sulfuros, disulfuros, sulfóxidos y sulfonas, pueden ser interconvertidos selectivamente entre ellos, en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI). En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado la oxidación simple y selectiva de tioles a los correspondientes disulfuros, con DMSO como agente oxidante, catalizada por complejos de diclorodioxomolibdeno(VI) (Esquema A.37).<sup>71</sup> Son destacables las eficientes oxidaciones del *o*-aminotiofenol y del

<sup>69</sup> M. Maddani, S.K. Moorthy, K.R. Prabhu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 329.

<sup>70</sup> X. Lu, J. Sun, X. Tao, *Synthesis* **1982**, 185.

<sup>71</sup> R. Sanz, M.R. Pedrosa, R. Aguado, F.J. Arnáiz, *Synthesis* **2002**, 856.

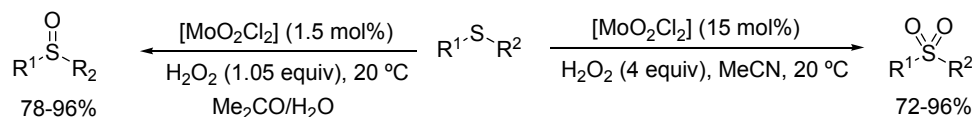
ácido tiosalicílico debido a los problemas que se encuentran con estos tioles al emplear otros procedimientos, que implican condiciones fuertemente ácidas o básicas.



R = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CO<sub>2</sub>HC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH<sub>2</sub>, *n*-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, ...

### Esquema A.37

Chand y col. han encontrado que el [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] es un catalizador útil para la oxidación selectiva de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como agente de oxidación (Esquema A.38).<sup>72</sup> Estudios mecanísticos realizados por Di Furia varios años antes, demostraron que la oxidación de sulfóxidos con peroxo-complejos de molibdeno (probables intermedios en las reacciones de los complejos de oxomolibdeno con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) tiene lugar a través de una transferencia electrofílica de oxígeno.<sup>73</sup>



R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CHOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CHNOH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH<sub>2</sub>, Alq, ...  
R<sup>2</sup> = Ph, Alq, alilo, propargilo, ...

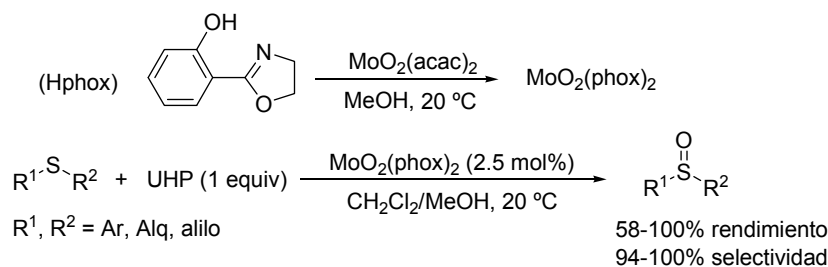
### Esquema A.38

De igual modo, el complejo *cis*-[MoO<sub>2</sub>(phox)<sub>2</sub>] preparado por Bagherzadeh y col. a partir de MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> y el ligando bidentado 2-(2'-hidroxifenil)oxazolina (Hphox), es un catalizador eficaz y selectivo para la oxidación de sulfuros a los correspondientes sulfóxidos con UHP (peróxido de hidrógeno-urea), obteniéndose excelentes rendimientos en tiempos cortos de reacción (Esquema A.39).<sup>74</sup>

<sup>72</sup> K. Jeyakumar, D.K. Chand, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4573.

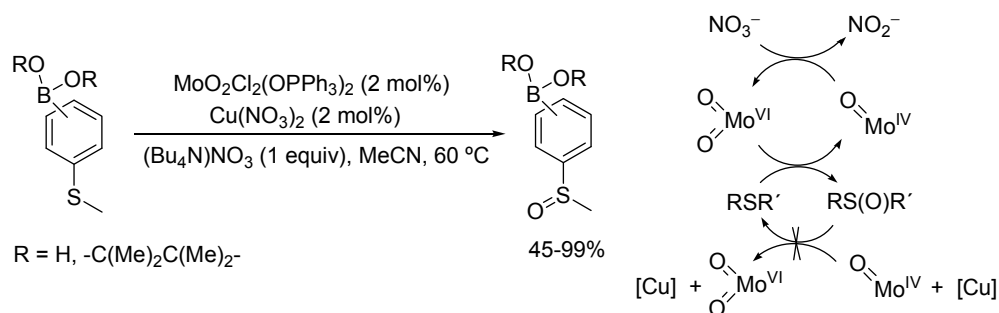
<sup>73</sup> O. Bortolini, S. Campestrini, F. Di Furia, G. Modena, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5093.

<sup>74</sup> M. Bagherzadeh, L. Tahsini, R. Latifí, A. Ellern, L.K. Woo, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, 361, 2019.



Esquema A.39

Buscando un procedimiento adecuado para la oxidación selectiva del átomo de azufre en ácidos o ésteres tioarilborónicos, el grupo de Gozin ha puesto a punto un nuevo proceso para la sulfoxidación selectiva de tioéteres con un sistema catalítico Mo-Cu, preparado a partir de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  y  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ . Como se observa en el Esquema A.40, el papel de la sal de cobre parece ser la inhibición de la unión del sulfóxido al centro metálico de molibdeno, evitando así su posterior reducción a sulfuro. Además, las reacciones pueden llevarse a cabo al aire, sin observarse sobreoxidación a las correspondientes sulfonas.<sup>75</sup>



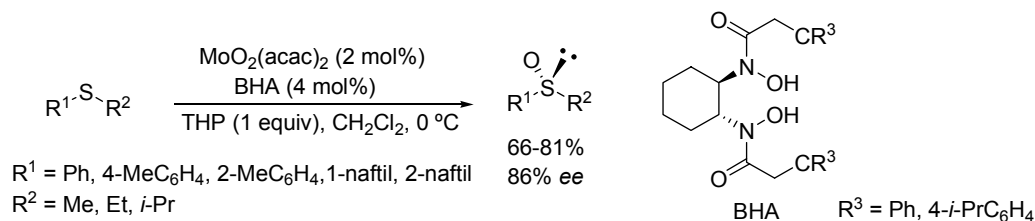
Esquema A.40

Para la preparación enantioselectiva de sulfóxidos Yamamoto y col. han desarrollado una oxidación catalítica de sulfuros, generando in situ un complejo de dioxomolibdeno(VI), a partir de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , con ácidos bis-hidroxicos quirales (BHA) como ligandos. Sólo se necesita un equivalente de hidroperóxido de tritilo (THP) como oxidante estequiométrico para obtener los correspondientes sulfóxidos con excesos entantioméricos de hasta un 86% y altos rendimientos (Esquema A.41).<sup>76</sup>

<sup>75</sup> H. Marom, S. Antonov, Y. Popowski, M. Gozin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5240.

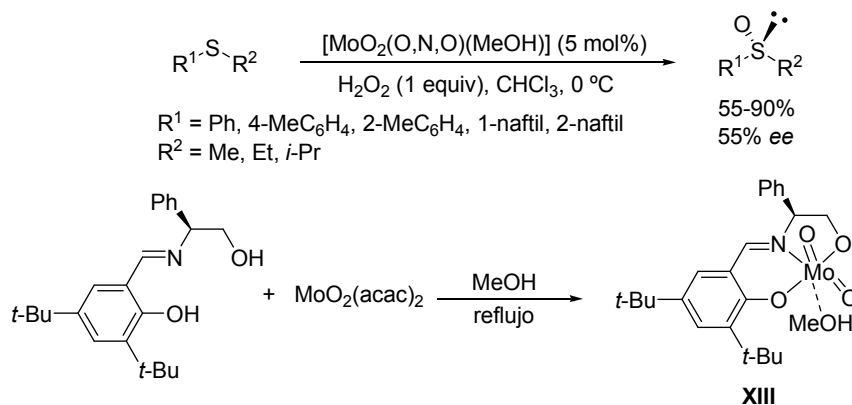
<sup>76</sup> A. Basak, A.U. Barlan, H. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 508.





Esquema A.41

Más recientemente, en el grupo de Chand han preparado una nueva familia de complejos de *cis*-dioxomolibdeno(VI) con ligandos quirales tipo base de Schiff, derivados de la condensación de diversos aminoalcoholes y salicilaldehídos sustituidos (Esquema A.42). Estos complejos se emplearon como catalizadores para la sulfoxidación enantioselectiva de sulfuros, proporcionando altos rendimientos aunque con enantioselectividad moderada. Los mejores resultados se obtuvieron con el complejo  $[\text{MoO}_2(\text{O,N,O})(\text{MeOH})]$  **XIII**, preparado a partir de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ .<sup>77</sup>



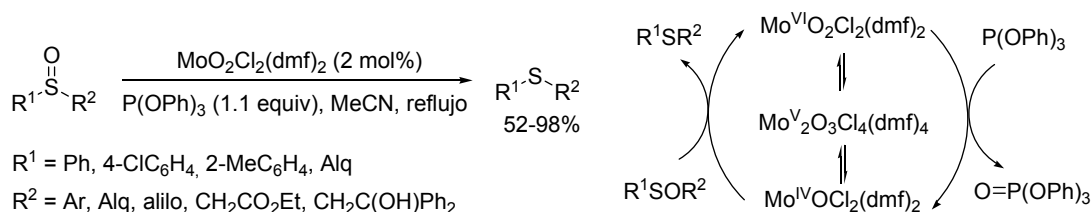
Esquema A.42

El desarrollo de métodos eficientes y selectivos para la reducción de sulfóxidos sigue teniendo un interés considerable. La eliminación de un grupo sulfóxido utilizado como auxiliar quiral en síntesis asimétrica es una tarea común que, por lo general, implica la desoxigenación al correspondiente sulfuro y la posterior escisión reductora.

En nuestro grupo de investigación hemos descrito como el trifenilfosfito es un oxo-aceptor óptimo para una amplia gama de sulfóxidos en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ , obteniéndose los correspondientes sulfuros con alta quimioselectividad y

<sup>77</sup> R.D. Chakravarthy, K. Suresh, V. Ramkumar, D.K. Chand, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 376, 57.

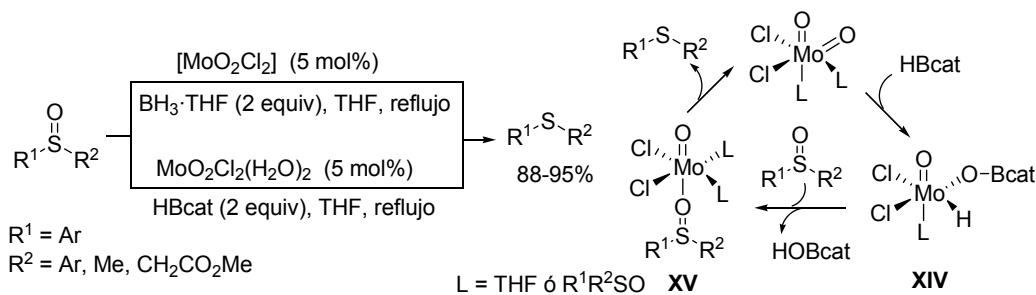
buenos rendimientos. El ciclo catalítico propuesto para este proceso se recoge en el Esquema A.43 y es análogo al descrito en el Esquema A.28 para la reducción de *N*-óxidos.<sup>78</sup>



Esquema A.43

Posteriormente, Fernandes y Romão demostraron que diferentes sulfóxidos también se pueden reducir empleando silanos y boranos como agentes reductores, con complejos de molibdeno(VI) como catalizadores. Estos resultados representaron el primer ejemplo de una reducción con boranos catalizada por un complejo oxometálico de alta valencia. Tanto si se utiliza el sistema con catecolborano (HBcat)/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$  como el sistema con borano  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}/[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ , se obtienen los sulfuros con buenos rendimientos.<sup>79</sup>

En contraste con la activación de los enlaces Si-H (véase Esquema A.22), no hay estudios computacionales DFT sobre la interacción entre boranos y  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ . Según el mecanismo propuesto, el fuerte carácter ácido de Lewis de los boranos, probablemente, ayude a romper el enlace B-H a través de la coordinación de un ligando oxo al orbital vacío del boro proporcionando un nuevo intermedio **XIV**. La eliminación de HOBcat daría lugar a la activación del sulfóxido, al coordinarse con el molibdeno, obteniéndose el complejo **XV** que debilita el enlace S-O. Finalmente, el tioéter se obtendría por la escisión del enlace S=O, regenerándose así el catalizador (Esquema A.44).

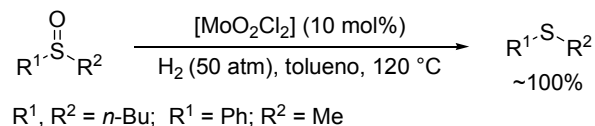


Esquema A.44

<sup>78</sup> R. Sanz, J. Escribano, M.R. Pedrosa, R. Aguado, F.J. Arnáiz, *Synthesis* **2004**, 1629.

<sup>79</sup> A.C. Fernandes, C.C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9176.

En el trabajo ya comentado sobre la activación de H<sub>2</sub> por los catalizadores [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] y MoO<sub>2</sub>(dte)<sub>2</sub> (veáse Esquemas A.23, A.30 y A.34), Royo y col. también mostraron que este mismo sistema reductor era capaz de provocar la desoxigenación de diferentes sulfóxidos a sulfuros generando agua como único subproducto (Esquema A.45).<sup>57</sup>



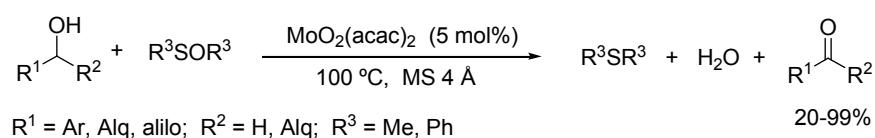
Esquema A.45

## C.2 Reacciones de oxidación de enlaces C–H activados

### C.2.1 Oxidación de alcoholes

La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos es una transformación fundamental en Química Orgánica y numerosos agentes oxidantes están disponibles para llevar a cabo este tipo de reacción. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los reactivos oxidantes que se requieren en cantidades estequiométricas son tóxicos. Así, el desarrollo de procesos catalíticos "verdes" (o medioambientalmente benignos) sigue siendo un tema de indudable interés. Ya en los años 90, Di Furia y col. describieron una amplia variedad de reacciones catalíticas de oxidación de alcoholes a aldehídos empleando complejos oxoperóxido de molibdeno y wolframio.<sup>80</sup>

En el campo de los complejos de dioxomolibdeno(VI), Osborn publicó como el MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> es capaz de catalizar la oxidación selectiva de alcoholes a aldehídos y cetonas mediante transferencia de átomos de oxígeno desde sulfóxidos (Esquema A.46).<sup>81</sup> Aunque se obtuvieron bajos rendimientos para alcoholes alifáticos, la oxidación resultó más eficaz para alcoholes bencílicos y arílicos.

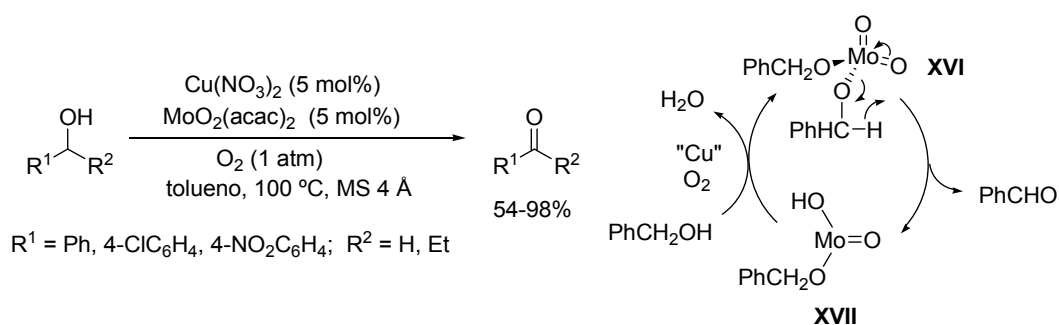


Esquema A.46

<sup>80</sup> O. Bortolini, S. Campestrini, F. Di Furia, G. Modena, G. Valle, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5467.

<sup>81</sup> C.Y. Lorber, I. Pauls, J.A. Osborn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 113, 755.

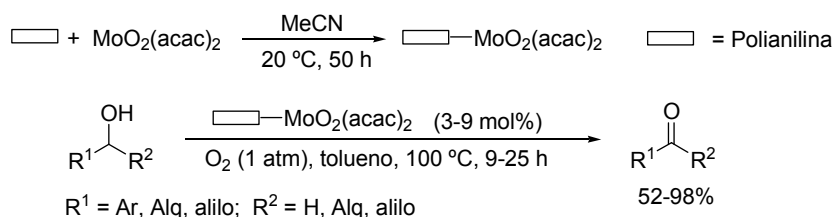
Los mismos autores también han descrito un sistema nuevo y medioambientalmente benigno para la oxidación aeróbica de alcoholes catalizado por Mo–Cu.<sup>82</sup> Aunque hasta ahora está limitado a la oxidación de alcoholes bencílicos, este sistema catalítico basado en el uso de una sal de cobre con el fin de favorecer la fijación y/o activación del oxígeno molecular, sigue siendo muy interesante desde el punto de vista mecanístico. En presencia del sistema bimetalico de molibdeno y cobre,  $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2\text{-Cu}(\text{NO}_3)_2]$  como catalizador, algunos alcoholes bencílicos primarios y secundarios se oxidan a los correspondientes derivados carbonílicos. El ciclo catalítico propuesto para la oxidación de  $\text{PhCH}_2\text{OH}$  implicaría la formación inicial de un complejo alcóxido **XVI** por el desplazamiento del ligando acetilacetona. Mediante la transferencia de un hidruro del ligando alcóxido a la entidad  $\text{Mo}=\text{O}$ , se formarían una especie oxo-hidroxo **XVII** de Mo(IV) y  $\text{PhCHO}$ . Sin embargo, el mecanismo para la reoxidación de esta especie **XVII** de Mo(IV) al catalizador inicial de Mo(VI) en presencia de  $\text{O}_2$  no ha sido aclarado (Esquema A.47).



Por su parte, Punniyamurthy y col. han descrito la oxidación catalítica de alcoholes a aldehídos y cetonas utilizando oxígeno molecular y  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  soportado sobre polianilina. Los alcoholes primarios reaccionan más rápido que los secundarios, mientras que los alcoholes alílicos se oxidan a los correspondientes aldehídos con selectividad moderada. El catalizador se prepara fácilmente por agitación de una mezcla 1/1 de la polianilina, comercialmente disponible, y  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  en MeCN, y además puede ser reciclado sin pérdida de actividad (Esquema A.48).<sup>83</sup>

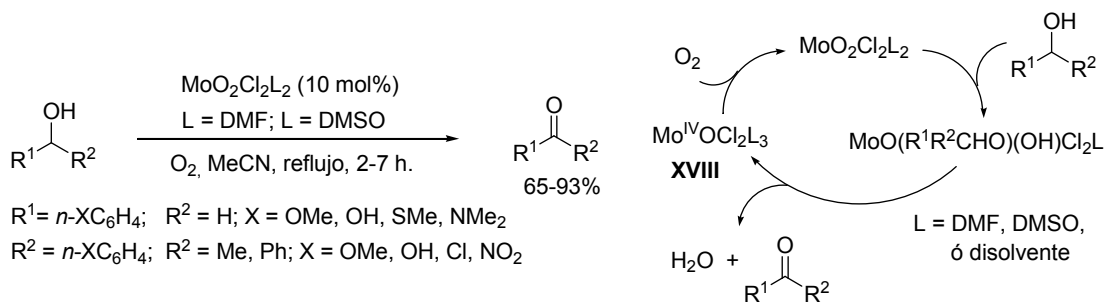
<sup>82</sup> C.Y. Lorber, S.P. Smidt, J.A. Osborn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 655.

<sup>83</sup> S. Velusamy, M. Ahamed, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4821.



Esquema 48

En este mismo campo, Chand y Jeyakumar han puesto a punto la oxidación aeróbica selectiva de alcoholes primarios bencílicos (R<sup>1</sup> = arilo, R<sup>2</sup> = H) y alcoholes secundarios bencílicos, tanto activados como desactivados (R<sup>1</sup> = arilo, R<sup>2</sup> = alquilo, arilo), utilizando cantidades catalíticas de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> ó MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsó)<sub>2</sub>. Sorprendentemente, los alcoholes bencílicos primarios que tienen sustituyentes aceptores de electrones no se oxidan en estas condiciones. El mecanismo propuesto por estos autores comienza con la adición de un grupo hidroxilo a un enlace Mo=O y, una vez generado el producto carbonílico, el complejo intermedio formado de monoxomolibdeno **XVIII**, es reoxidado por el oxígeno, regenerándose así el catalizador (Esquema A.49).<sup>84</sup>



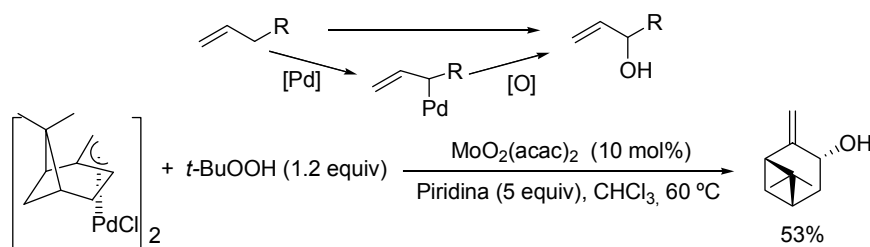
Esquema A.49

### C.2.2 Oxidación de posiciones alílicas

Ternaishi y col. publicaron la oxidación alílica regioselectiva de olefinas mediante complejos  $\pi$ -alilpaladio con hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) y catalizada por MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>. Los alcoholes alílicos se forman por hidroxilación en la posición interna de los complejos originales y por la misma cara de la unidad  $\pi$ -alilo originalmente ocupada por el paladio. En el mecanismo propuesto las especies generadas MoOO*t*-Bu atacarían al átomo de Pd para dar una especie Pd<sup>(II)</sup>OO*t*-Bu ó, alternativamente, una especie Pd=O

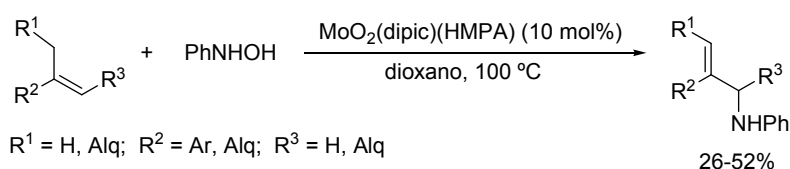
<sup>84</sup> K. Jeyakumar, D.K. Chand, *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 840.

derivada de la oxidación de Pd(II) a Pd(IV). El intermedio resultante sería el que, intramolecularmente, oxidaría el resto- $\pi$  alilo conduciendo regioselectivamente al alcohol alílico. En el Esquema A.50 se representa como ejemplo la oxidación del complejo pineno  $\pi$ -alil-paladio, lo que dió lugar a *trans*-pinocarveol junto con cantidades menores de pinocarvona.<sup>85</sup>



Esquema A.50

Sharpless describió en 1978 reacciones estequiométricas de transferencia de grupos imido con complejos nitrosoareno de oxomolibdeno tal como MoO(dipic)( $\eta^2$ -ArNO) y alquenos, para la producción de aminas alílicas.<sup>86</sup> Sobre la base de esta química, años más tarde Nicholas y col. publicaron la aminación regioselectiva de alquenos con fenilhidroxilamina catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), como MoO<sub>2</sub>(dipic)(HMPA) y MoO<sub>2</sub>(dtc)<sub>2</sub> (véase Esquemas A.11 y A.14). Se obtuvieron así aminas alílicas con rendimientos moderados, junto con cantidades variables de anilina y azobenceno (Esquema A.51).<sup>87</sup> Una mejora sustancial de la utilidad sintética de esta aminación alílica fue desarrollada por los mismos autores y se basa en el uso de arilaminas, más fácilmente disponibles como agentes de aminación, un complejo oxo-peroxo de molibdeno como catalizador, y *t*-BuOOH (TBHP) como oxidante.<sup>88</sup>



Esquema A.51

<sup>85</sup> K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 389.

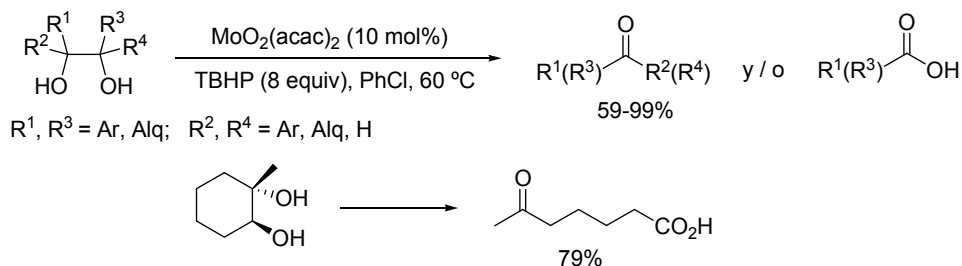
<sup>86</sup> L.S. Liebeskind, K.B. Sharpless, R.D. Wilson, J.A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7061.

<sup>87</sup> A. Srivastava, R. Pankayatselvan, W. Dinges, K. Nicholas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 853.

<sup>88</sup> R.S. Srivastava, K. M. Nicholas, *Chem. Commun.* **1996**, 2335.

### C.3 Reacciones de oxidación de 1,2-dioles

El método más general para la ruptura de 1,2-dioles a los correspondientes compuestos carbonílicos consiste en la oxidación con  $\text{NaIO}_4$ . En este contexto Kaneda y col. han descrito que el sistema catalítico  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ / TBHP es eficaz para la ruptura oxidante de 1,2-dioles terciarios y secundarios. Varios di-*t*-1,2-dioles se rompen para dar cetonas, mientras que la obtención de ácidos carboxílicos tiene lugar por oxidación posterior de los correspondientes aldehídos. Por ejemplo, la ruptura oxidante del *trans*-1-metilciclohexano-1,2-diol proporcionó ácido 6-oxoheptanoico con un 79% de rendimiento (Esquema A.52).<sup>89</sup>



Esquema A.52

### C.4 Oxidación de dobles enlaces C=C: reacciones de epoxidación

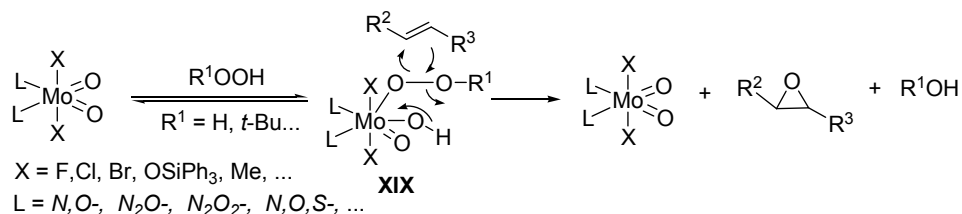
Diferentes complejos de molibdeno(VI) del tipo  $[\text{MoO}(\text{O}_2)(\text{L}^1)(\text{L}^2)]$  y  $[\text{MoO}_2\text{X}_2(\text{L}^1)(\text{L}^2)]$  ( $\text{X} = \text{Cl, Br, Me}$ ), con diferentes combinaciones de ligandos neutros  $\text{L}^1$  y  $\text{L}^2$ , han resultado ser buenos catalizadores o precursores para reacciones de epoxidación de olefinas, empleando normalmente *t*-BuOOH (TBHP) como fuente de oxígeno. Propiedades importantes, tales como la solubilidad del complejo o la acidez de Lewis del centro metálico, pueden ser modificadas variando tanto X como  $\text{L}$ .<sup>90</sup>

El mecanismo más probable en estas reacciones fue inicialmente propuesto por Sharpless y supone la coordinación del agente oxidante para formar una especie peroxídica **XIX**, seguido de un ataque nucleofílico del sustrato al oxígeno electrofílico del grupo peroxo, asistido por el hidrógeno ácido del grupo hidroxilo, en una interacción de cinco miembros (Esquema A.53).<sup>91</sup>

<sup>89</sup> K. Kaneda, K. Morimoto, T. Imanaka, *Chem. Lett.* **1988**, 1295.

<sup>90</sup> F.E. Kühn, J. Zhao, W.A. Herrmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3469.

<sup>91</sup> A.O. Chong, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1587.

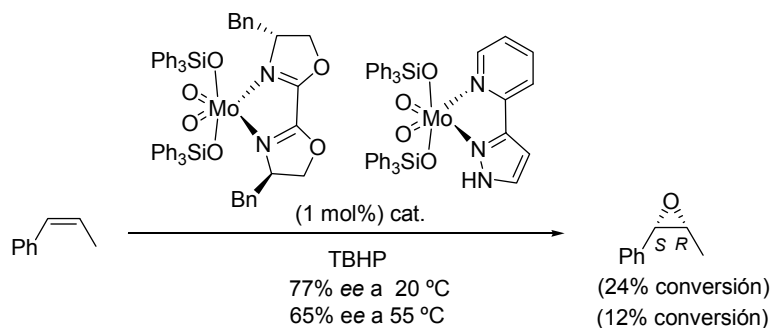


Esquema A.53

Sobre estas reacciones de epoxidación de olefinas se han publicado numerosos trabajos con catalizadores de dioxomolibdeno(VI), con especial interés en catalizadores con ligandos quirales fácilmente accesibles.<sup>92</sup> La principal limitación en la mayoría de estas reacciones es la débil coordinación de los ligandos quirales con el centro metálico, lo que conduce a bajos excesos enantioméricos, ó que únicamente son altos a bajas conversiones.

Kühn y col. fueron los primeros en emplear una gama de complejos derivados de 1,3-diazabutadieno como los representados en el Esquema A.5, con actividad catalítica en la epoxidación de *cis*-cicloocteno, utilizando TBHP como oxidante.<sup>17, 93</sup>

En la misma línea, Gonçaves y col. describieron la síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI) con ligandos como bisoxazolina y pirazolilpiridina (véase Esquema A.5), empleándolos como catalizadores para la epoxidación asimétrica de *cis* y *trans*- $\beta$ -metilestireno con TBHP. En esta reacción se obtuvo alta selectividad, pero sólo para el caso de la *cis*-olefina. En la obtención de (1*S*, 2*R*)-óxido de  $\beta$ -metilestireno se obtuvieron excesos enantioméricos significativos pero con baja conversión (Esquema A.54).<sup>94</sup>



Esquema A.54

<sup>92</sup> K.R.Jain, W.A. Herrmann, F.E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 556.

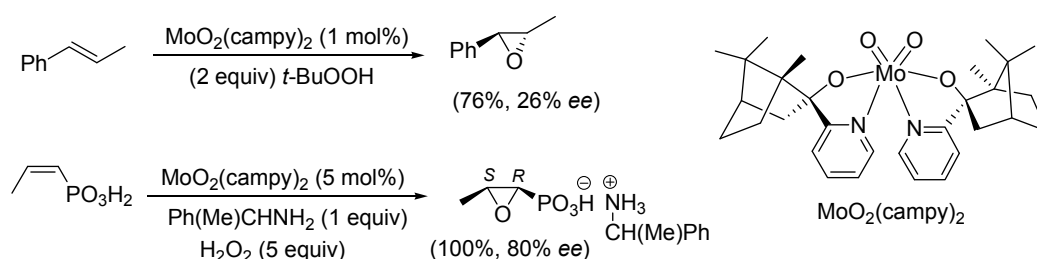
<sup>93</sup> A. Valente, A. Moreira, M.D. Pillinger, C. Romão, F. Kühn, I. Gonçaves, *New J. Chem.* **2004**, 28, 308.

<sup>94</sup> S. Gago, J.E. Rodríguez, C. Teixeira, A.M. Santos, J. Zhao, M. Pillinger, C. D. Nunes, Z. Petrovski, M. Santos, F.E. Kühn, C.C. Romão, I.S. Gonçaves, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 236, 1.



También se ha demostrado que complejos de molibdeno del tipo  $[\text{MoO}_2(\text{L})_2]$  ( $\text{L}$  = piridinalcóxido) como los representados en los Esquemas A.7-9, preparados principalmente por los grupos de Herrman, Kühn y Romão, han sido útiles para la epoxidación de alquenos.<sup>95</sup> Por ejemplo, Herrmann y col. han descrito que el complejo de dioxomolibdeno  $\text{MoO}_2(\text{campy})_2$ , con dos ligandos piridinalcóxido derivados del (+)-canfor, exhibe buena actividad catalítica y moderada inducción asimétrica en la epoxidación de *trans*- $\beta$ -metilestireno (Esquema A.55).

Shi y col. han usado este mismo complejo como catalizador para la epoxidación asimétrica de una olefina pobre, el ácido *cis*-1-propenilfosfónico, empleando  $\text{H}_2\text{O}_2$  en presencia de  $\alpha$ -feniletilamina, con un 100% de conversión y un 80% de exceso enantiomérico (Esquema A.55).<sup>96</sup>



Esquema A.55

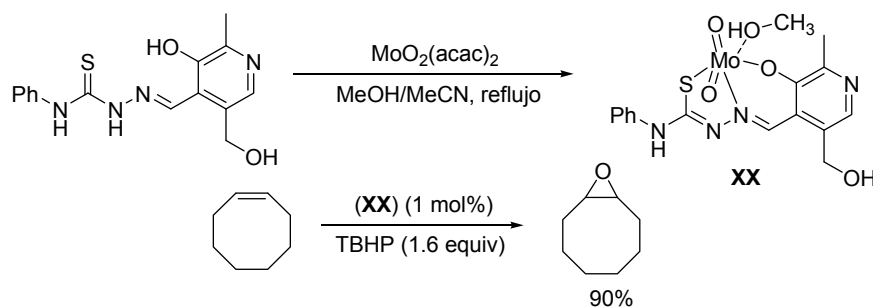
También se ha encontrado que complejos con ligandos  $N_2, O_2$ -dadores, ó bases de Schiff tetradentadas, como los descritos por Mösch-Zanetti (véase Esquema A.15) son catalizadores muy selectivos en la epoxidación de ciclohexeno y 1-octeno.<sup>44</sup>

Más recientemente Agustin y col. han publicado por primera vez que complejos de dioxomolibdeno(VI) con un resto piridoxal son catalizadores con alta efectividad en la epoxidación de cicloocteno con TBHP acuoso. Como se representa en el Esquema A.56 con este catalizador **XX**, y en ausencia de disolventes orgánicos, se obtuvo con alto rendimiento el epóxido correspondiente.<sup>97</sup>

<sup>95</sup> J. Fridgen, W.A. Herrmann, G. Eickerling, A. Santos, F. Kühn, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2752.

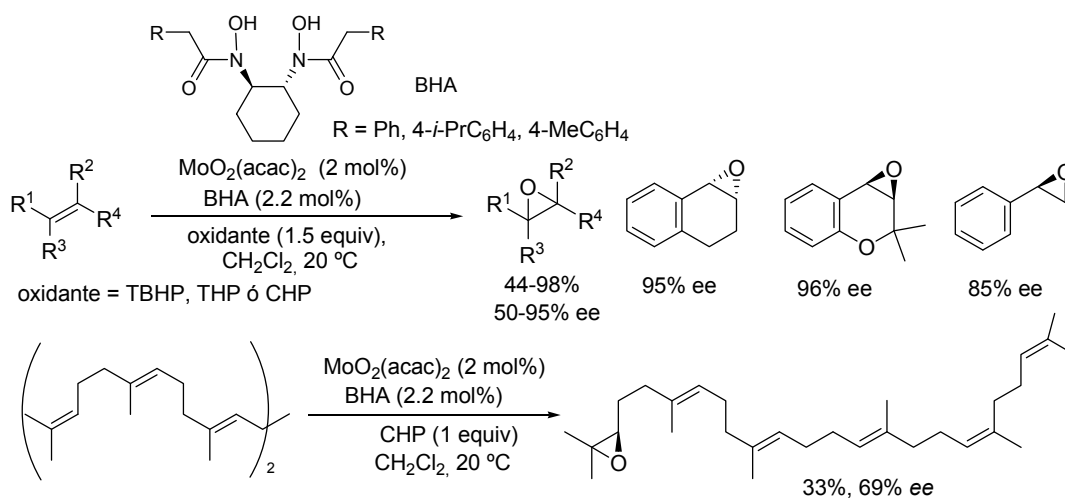
<sup>96</sup> X.-Y. Wang, H.-C. Shi, C. Sun, Z.-G. Zhang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10993.

<sup>97</sup> J. Pisk, D. Agustin, V. Vrdoljak, R. Poli, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2910.



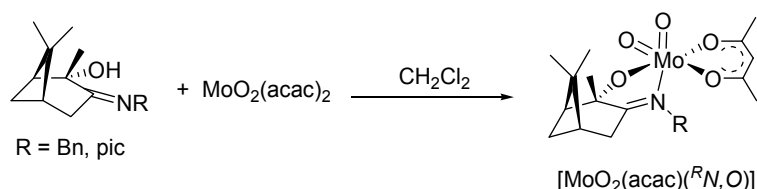
Como ya se ha comentado, a pesar del considerable esfuerzo dirigido hacia el desarrollo de protocolos de epoxidación enantioselectiva utilizando catalizadores quirales de molibdeno, la coordinación débil de los ligandos con el centro metálico parece ser la causa que no se hayan logrado grandes éxitos.

Sin embargo, sorprendentemente, Yamamoto y col. han desarrollado la oxidación catalítica asimétrica de olefinas mono, di y trisustituidas, utilizando catalizadores quirales de molibdeno, generados in situ a partir  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  y ácidos quirales bishidroxámicos (BHA). Utilizando como oxidantes THP, TBHP ó CHP, se obtuvieron diferentes epóxidos con altos rendimientos y la selectividad más alta descrita para este tipo de reacciones. Por ejemplo, el escualeno, con hidroperóxido de cumilo (CHP), proporcionó selectivamente 2,3-epoxiesqualeno con un 69% de *ee* (Esquema A.57).<sup>98</sup>



<sup>98</sup> A.U. Barlan, W. Zhang, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6075.

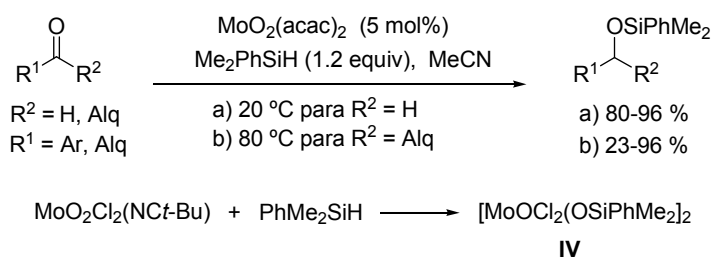
Más recientemente, Cuenca, Royo y col. han descrito el primer complejo quiral monoacetilacetonato de dioxomolibdeno(VI) como catalizador en la epoxidación homogénea de olefinas. El tratamiento de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  con hidroxiiminas enantioméricamente puras derivadas de  $\alpha$ -pineno, da lugar a nuevos complejos quirales  $[\text{MoO}_2(\text{acac})(^R\text{N},\text{O})]$  (Esquema A.58), que resultaron catalizadores activos y quimioselectivos, ya sea con TBHP ó  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante, en la epoxidación de *cis*-cicloocteno.<sup>99</sup>



Esquema A.58

### C.5 Reacciones de reducción de dobles enlaces carbono-heteroátomo

Después de los resultados iniciales descritos por Royo y col. sobre la actividad reductora de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  en la hidrosililación de aldehídos y cetonas con  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$  (véase Esquema A.22),<sup>55</sup> estos autores describieron que, si bien el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  es el catalizador más activo para esta reacción, otros complejos de dioxomolibdeno(VI), tales como  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , también catalizaban la misma reacción aunque requiriendo calentamiento a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  y tiempos de reacción más largos en algunos casos (Esquema A.59). En esta reacción con  $\text{PhMe}_2\text{SiH}$ , en ausencia de un sustrato carbonílico y utilizando como catalizador  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{NC}t\text{-Bu})$ , conforme al mecanismo que ya se había propuesto, estos autores han caracterizado el complejo  $[\text{MoOCl}_2(\text{OSiPhMe}_2)]_2$  (véase Esquema A.22, complejo **IV**).<sup>100</sup>

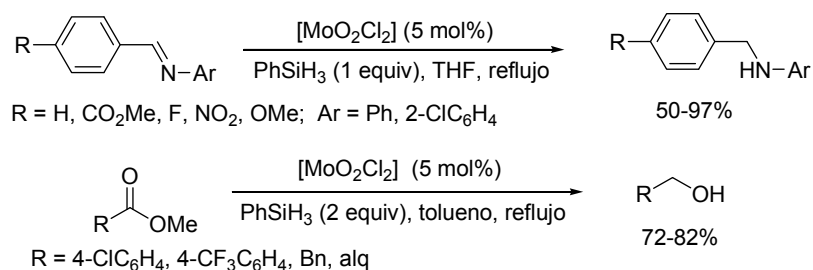


Esquema A.59

<sup>99</sup> G. Chahboun, J. Brito, B. Gómez, E. Mosquera, M. Cuenca, B. Royo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2940.

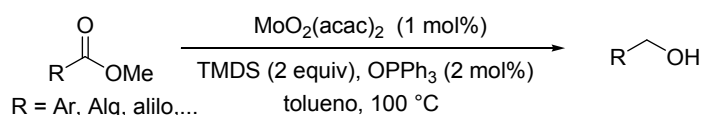
<sup>100</sup> P.M. Reis, C.C. Romão, B. Royo, *Dalton Trans.* **2006**, 1842.

Posteriormente a la descripción de los primeros ejemplos de reducciones de compuestos carbonílicos, sulfóxidos, y *N*-óxidos con silanos catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI) (véase Esquemas A.22 y A.29), Romão y col. han seguido estudiando este sistema catalítico,  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]/\text{R}_3\text{SiH}$ , en otros procesos de reducción. Así, han obtenido altos rendimientos en reacciones de hidrosililación para la reducción quimioselectiva de *N*-ariliminas a las correspondientes *N*-bencilanilinas,<sup>101</sup> y también para la reducción de ésteres alifáticos y aromáticos a los correspondientes alcoholes (Esquema A.60).<sup>63,102</sup>



Esquema A.60

En este mismo campo, Lemaire y col. han demostrado recientemente que silanos menos tóxicos, tales como el 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS), o bien el polimetilhidrosiloxano (PMHS), se pueden utilizar como agentes reductores de ésteres en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ . Se obtienen altas conversiones y rendimientos, aunque sustratos con grupos funcionales carbonilo, hidroxilos libres, o funciones nitrogenadas no son adecuados para este proceso (Esquema A.61).<sup>103</sup>



Esquema A.61

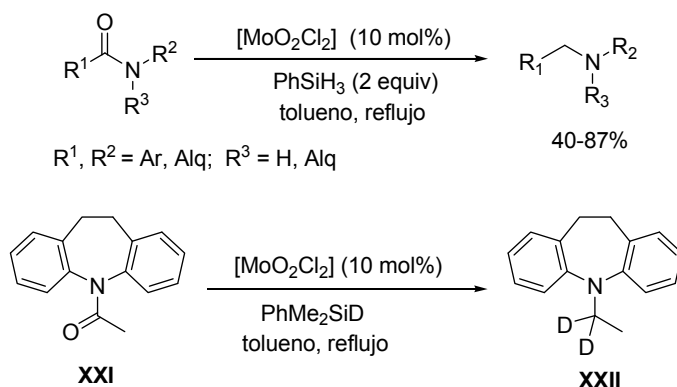
De la misma manera, el uso de un 10% del catalizador  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  en tolueno a reflujo permitió la reducción de amidas a las correspondientes aminas usando  $\text{PhSiH}_3$ . Este método descrito por Fernandes y Romão, es una buena alternativa a la reducción tradicional con  $\text{LiAlH}_4$ , especialmente para la reducción de amidas terciarias con sustituyentes

<sup>101</sup> A.C. Fernandes, C.C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8881.

<sup>102</sup> A.C. Fernandes, C.C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253, 96.

<sup>103</sup> L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, D. Delbrayelle, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7400.

voluminosos. De acuerdo con estudios computacionales, que sugieren la activación del enlace Si–H del silano por el catalizador (véase Esquema A.22), una especie hidruro Mo–H se encuentra probablemente involucrada.<sup>56</sup> Como se representa en el Esquema A.62, la incorporación de dos átomos de deuterio en la reacción de la amida terciaria **XXI** con PhMe<sub>2</sub>SiD, sugiere una primera reducción de la amida con especies tipo hidruro, generando una imina que, posteriormente, es reducida a la correspondiente amina **XXII**.<sup>101,104</sup>



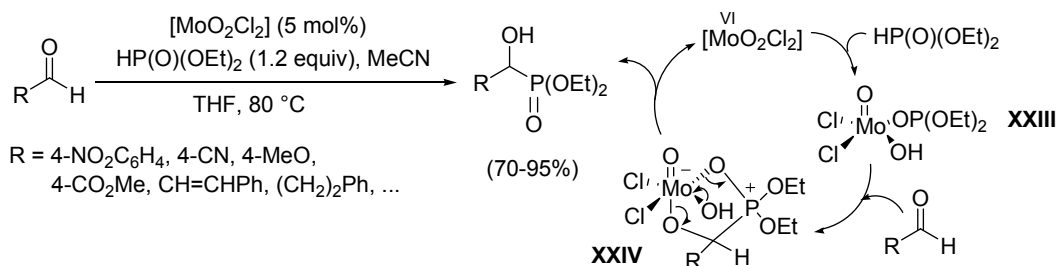
Esquema A.62

Calhorda, Fernandes y col. también han descrito el uso del [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] como catalizador para la formación de enlaces C–P por hidrofosfonilación de aldehídos. Sus resultados revelan que los complejos oxo-molibdeno de alta valencia son excelentes catalizadores en este tipo de reacciones. Utilizando el sistema catalítico HP(O)(OEt)<sub>2</sub>/[MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] se han obtenido los correspondientes α-hidroxifosfonatos con alta selectividad y rendimientos (Esquema A.63).<sup>105</sup>

Estudios computacionales realizados por estos autores indican que la reacción comienza con la coordinación del enlace P=O del fosfito al molibdeno, transfiriendo un hidrógeno del enlace P–H a la unidad M=O, formándose así el complejo intermedio Mo–OH, **XXIII**. Posteriormente, como se muestra en el Esquema A.63, el aldehído se une al centro metálico de este intermedio a través del grupo carbonilo, estableciéndose el enlace C–P y obteniéndose un nuevo intermedio **XXIV**. Por último, cuando el hidrógeno del enlace Mo–OH es transferido al oxígeno, se obtienen los productos de reacción.

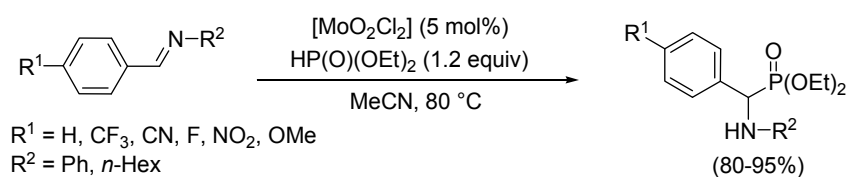
<sup>104</sup> A.C. Fernandes, C.C. Romão, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 272, 60.

<sup>105</sup> R.G. de Noronha, P. Costa, C.C. Romão, M.J. Calhorda, A. Fernandes, *Organometallics* **2009**, 28, 6206.



Esquema A.63

Para finalizar este apartado, reseñar que estos mismos autores han ampliado la utilidad de este sistema catalítico a la síntesis con altos rendimientos de  $\alpha$ -aminofosfonatos a partir de iminas, incluyendo las derivadas de aminas alquílicas (Esquema A.64).<sup>106</sup>



Esquema A.64

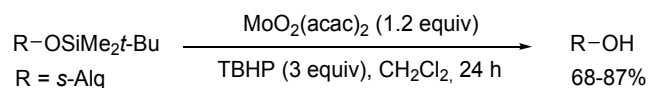
## C.6 Reacciones catalizadas por ácidos-bases de Lewis (carácter anfótero)

### C.6.1 Catalizadores ácidos de Lewis

Complejos de dioxomolibdeno de alta valencia tales como el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  pueden ser considerados como ácidos fuertes de Lewis y coordinativamente insaturados. Así, el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  ha resultado ser un catalizador útil para varias transformaciones orgánicas normalmente catalizadas por ácidos de Brønsted o de Lewis. Por ejemplo, Katsuki y col. estudiaron la ruptura de *t*-butildimetilsilil éteres para regenerar alcoholes, empleando una combinación de TBHP y  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ . Aunque estos reactivos se emplean por lo general como agentes de epoxidación (véase Esquemas A.53-57), en este caso tiene lugar un ataque nucleofílico del TBHP al átomo de silicio, probablemente con el catalizador actuando como ácido de Lewis, incluso cuando se utilizan éteres de partida insaturados susceptibles de experimentar la epoxidación (Esquema A.65).<sup>107</sup>

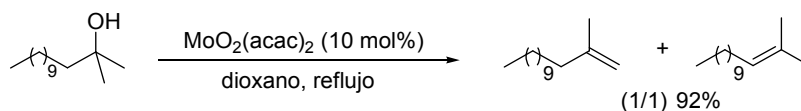
<sup>106</sup> R.G. de Noronha, C.C. Romão, A.C. Fernandes, *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 337.

<sup>107</sup> T. Hanamoto, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6329.



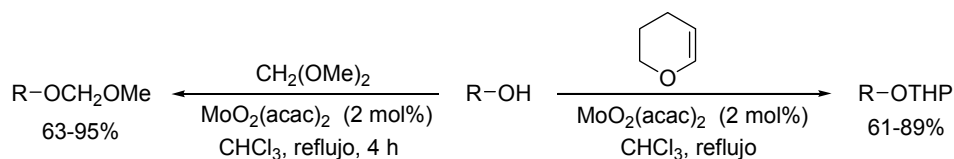
Esquema A.65

Por su parte, Kantam y Shanti han descrito que el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  también es un catalizador eficaz para la deshidratación de alcoholes terciarios a las correspondientes mezclas de olefinas con buenos rendimientos y en ausencia de otros aditivos. Por ejemplo, en el Esquema A.66 se muestra la deshidratación del 2-metil-2-tridecanol.<sup>108</sup>



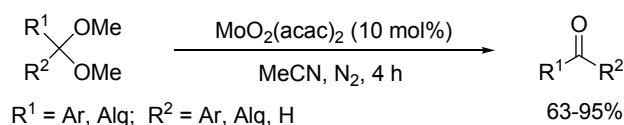
Esquema A.66

Estos autores han demostrado que el mismo catalizador es eficaz para la metoximetilación de alcoholes, incluyendo alcoholes terciarios, empleando dimetoximetano en lugar del peligroso clorometil-metil éter.<sup>109</sup> Análogamente, han descrito la tetrahidropiraniación de alcoholes y fenoles que conduce a derivados de tetrahidropiraniolo con buenos rendimientos (Esquema A.67).<sup>110</sup>



Esquema A.67

Además, el mismo grupo de investigación ha puesto a punto un procedimiento eficaz para la desprotección de dimetil acetales, recuperando los correspondientes aldehídos y cetonas, empleando  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  como catalizador (Esquema A.68).<sup>111</sup>



Esquema A.68

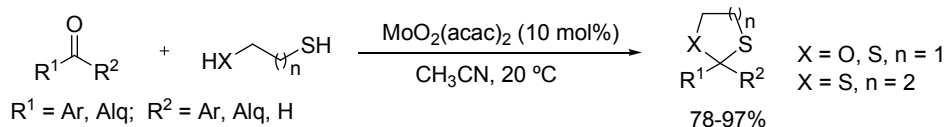
<sup>108</sup> M.L. Kantam, A.D. Prasad, P.L. Santhi, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 45.

<sup>109</sup> M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synlett* **1993**, 26, 429.

<sup>110</sup> M.L. Kantam, P.L. Santhi, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2225.

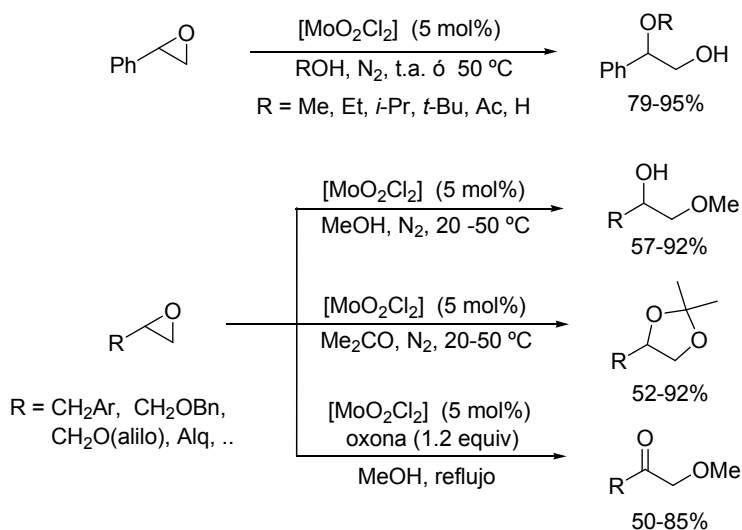
<sup>111</sup> M.L. Kantam, V. Swapna, P.L. Santhi, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2529.

En este mismo campo, Roy y col. han desarrollado un método suave y eficaz para la protección de compuestos carbonílicos mediante la formación de oxatolanos, ditiolanos, y ditanos con excelentes rendimientos empleando 2-mercaptoetanol, 1,2-etanoditiol y 1,3-propanoditiol, respectivamente, junto con  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  como catalizador (Esquema A.69).<sup>112</sup>



Esquema A.69

Por su parte, Chand y Jeyakumar han publicado la transformación de epóxidos en  $\beta$ -alcoxi alcoholes, acetónidos y  $\alpha$ -alcoxi cetonas con  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  como catalizador. En la reacción de apertura del óxido de estireno con diversos alcoholes (ROH), el nucleófilo ataca a la posición  $\alpha$  obteniéndose altos rendimientos. Sin embargo, en el caso de epóxidos monosustituídos el ataque nucleofílico tiene lugar preferentemente en la posición  $\beta$  del epóxido, no observándose además productos de polimerización con los epóxidos estudiados (Esquema A.70). En el mecanismo propuesto por estos autores, el primer paso implica probablemente la coordinación del epóxido a una posición vacante del catalizador y, debido a su carácter ácido de Lewis, el ataque nucleofílico se ve favorecido en la etapa siguiente.<sup>113</sup>



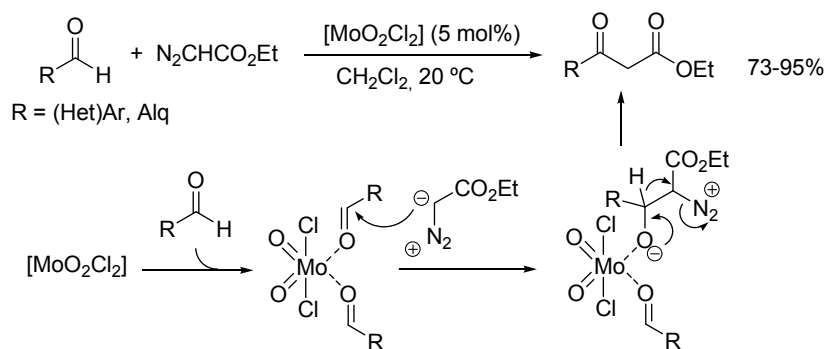
Esquema A.70

<sup>112</sup> K.K. Rana, C. Guin, S. Jana, S.C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8597.

<sup>113</sup> K. Jeyakumar, D.K. Chand, *Synthesis* **2008**, 807.

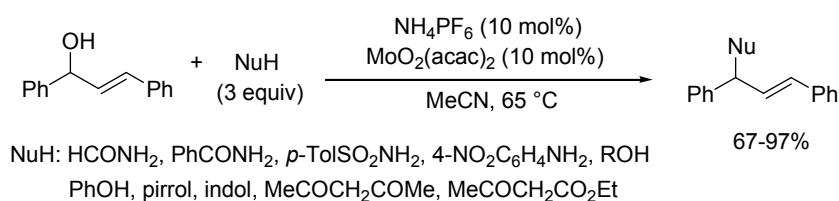


Los mismos autores también han encontrado que el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  puede ser usado con éxito como catalizador en la síntesis de  $\beta$ -cetoésteres por condensación de aldehídos con diazoacetato de etilo. Se obtienen altos rendimientos y, por lo general, no se forman productos secundarios como ésteres 2-aryl-3-hidroxi-2-acrílicos, generados con otros ácidos de Lewis. El mecanismo propuesto implica la activación del aldehído, por complejación con el catalizador, el ataque nucleofílico del diazoacetato al grupo carbonilo activado y, finalmente, la migración [1,2] de hidruro con pérdida de nitrógeno (Esquema A.71).<sup>114</sup>



Esquema A.71

Por otra parte, Zhu y col. han descrito que el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , en combinación con  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , actúa como ácido de Lewis en la sustitución nucleofílica directa de alcoholes alílicos activados, tales como 1,3-difenilprop-2-en-1-ol, con una amplia gama de nucleófilos (amidas, alcoholes, arenos, heteroarenos, compuestos 1,3-dicarbonílicos). Utilizando exceso del nucleófilo se obtienen los compuestos finales funcionalizados con rendimientos de moderados a buenos (Esquema A.72).<sup>115</sup>



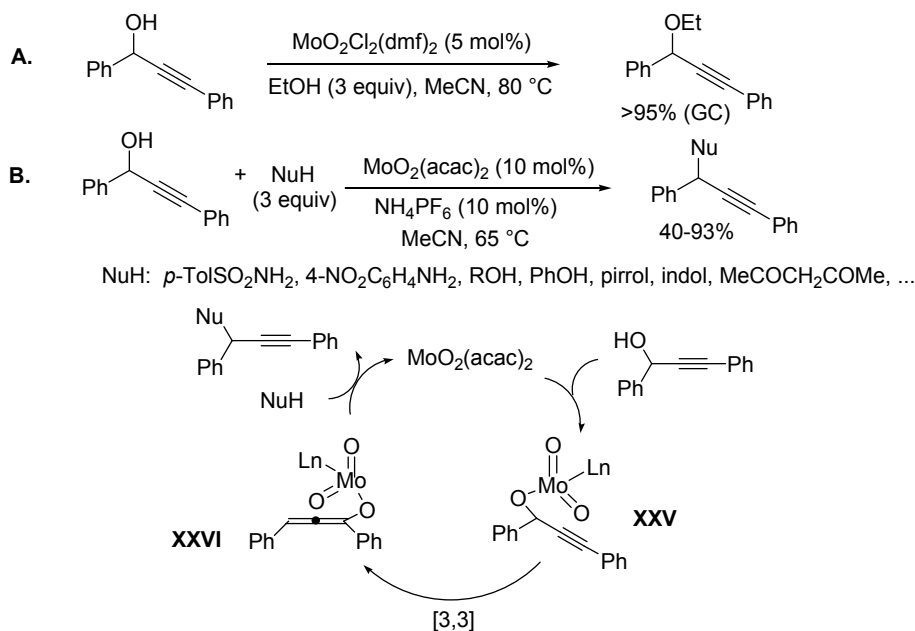
Esquema A.72

<sup>114</sup> K. Jeyakumar, D.K. Chand, *Synthesis* **2008**, 1685.

<sup>115</sup> H. Yang, L. Fang, M. Zhang, C. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 666.

En cuanto a la sustitución nucleofílica directa de alcoholes propargílicos nuestro grupo de investigación ha descrito una metodología sencilla empleando un ácido de Bronsted, tal como el ácido *p*-toluensulfónico, como catalizador eficaz para promover el acoplamiento entre alcoholes propargílicos y diferentes nucleófilos.<sup>116</sup> En la primera de las publicaciones se describe que el  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  es capaz de catalizar este tipo de procesos, como se muestra en el acoplamiento eficiente de un alcohol propargílico con EtOH (Esquema A.73, A).<sup>116a</sup>

Posteriormente, Zhu y col. describieron que el sistema catalítico  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2/\text{NH}_4\text{PF}_6$  también es activo para la sustitución nucleofílica directa del mismo alcohol propargílico, obteniéndose con buenos rendimientos diferentes productos de sustitución. Sin embargo, estos autores propusieron que en la reacción se forma un complejo intermedio **XXV** con el catalizador, que sufre un reagrupamiento [3,3] dando lugar al intermedio alenolato **XXVI**. El nucleófilo ataca este complejo alenolato, generando el producto de sustitución y liberando el catalizador (Esquema A.73, B).<sup>117</sup>

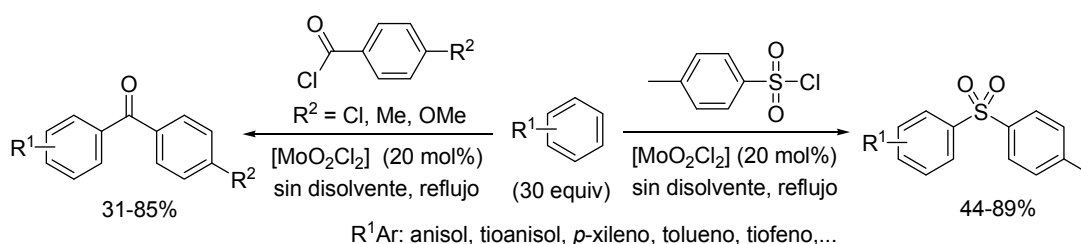


Esquema A.73

<sup>116</sup> a) R. Sanz, A. Martínez, J.M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1383. b) D. Miguel, J.M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Synlett* **2008**, 7, 975. c) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, J.M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2007**, 4, 727. d) R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, M. Gohain, P. García-García, M.A. Fernández-Rodríguez, E. Álvarez, F. Rodríguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027.

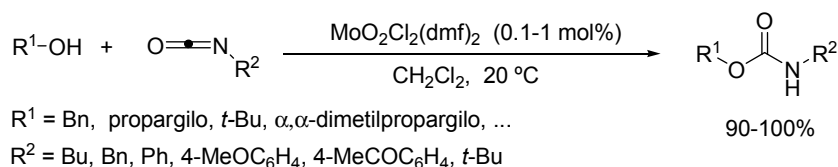
<sup>117</sup> M. Zhang, H. Yang, Y. Cheng, Y. Zhu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1176.

Fernandes y col. han desarrollado un nuevo método de acilación Friedel-Crafts y sulfonilación para la preparación de cetonas aromáticas y sulfonas, a partir de compuestos aromáticos sustituidos, lo que demuestra que un complejo de dioxomolibdeno(VI), tal como el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ , también puede catalizar la formación de enlaces C–C y C–S. Así, un cloruro de acilo, en presencia de un 20 mol% de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  y sin disolvente, proporciona las correspondientes cetonas aromáticas con buenos rendimientos. De manera similar, se prepararon una variedad de sulfonas aromáticas por tratamiento de los correspondientes compuestos aromáticos con cloruro de *p*-toluensulfonilo. Cabe reseñar que las reacciones con tioanisol o tolueno proporcionaron mezclas variables de los regioisómeros *orto*- y *para*- (Esquema A.74).<sup>118</sup>



Esquema A.74

Para finalizar este apartado, también señalar que Stock y Brückner han desarrollado un método eficiente para la carbamoylación de alcoholes con isocianatos alifáticos y aromáticos. Con tan sólo 0.1 mol% del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  se han preparado una amplia variedad de carbamatos y, por lo general, sin purificación cromatográfica y con excelentes rendimientos. Alcoholes con elevado impedimento estérico requieren más tiempo y/o cargas superiores del catalizador (Esquema A.75).<sup>119</sup>



Esquema A.75

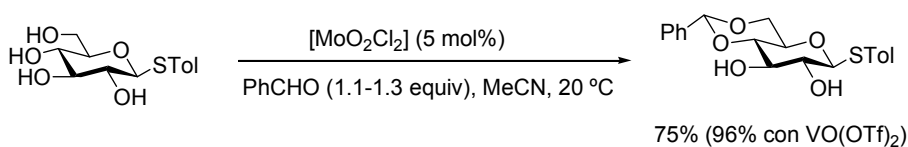
<sup>118</sup> R.G. de Noronha, A.C. Fernandes, C.C. Romão, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1407.

<sup>119</sup> C. Stock, R. Brückner, *Synlett* **2010**, 2429.

### C.6.2 Catalizadores anfóteros

Tras el trabajo pionero de Chen y col. sobre el uso del triflato de vanadilo y otras especies oxometálicas, principalmente  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ , como catalizadores anfóteros para la reacción de sustitución nucleofílica de anhídridos (véase Esquema A.25) estos autores han descrito algunos procedimientos suaves y quimioselectivos para la acetilación y la tioglicosilación de monosacáridos, basados en este carácter anfótero de la unidad  $\text{M}=\text{O}$  ( $\text{M}=\text{V}, \text{Mo}$ ). Así, los azúcares que contienen unidades 1,2 y 1,3-dioles se pueden proteger como acetales con aldehídos aromáticos con excelentes rendimientos utilizando  $\text{VO}(\text{OTf})_2$  como catalizador.<sup>60</sup>

Alternativamente, el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  también cataliza con éxito la reacción entre *S*-tolil-tioglicósidos, como el representado en el Esquema A.76, y benzaldehído sin la necesidad de utilizar ningún agente deshidratante.<sup>120</sup>



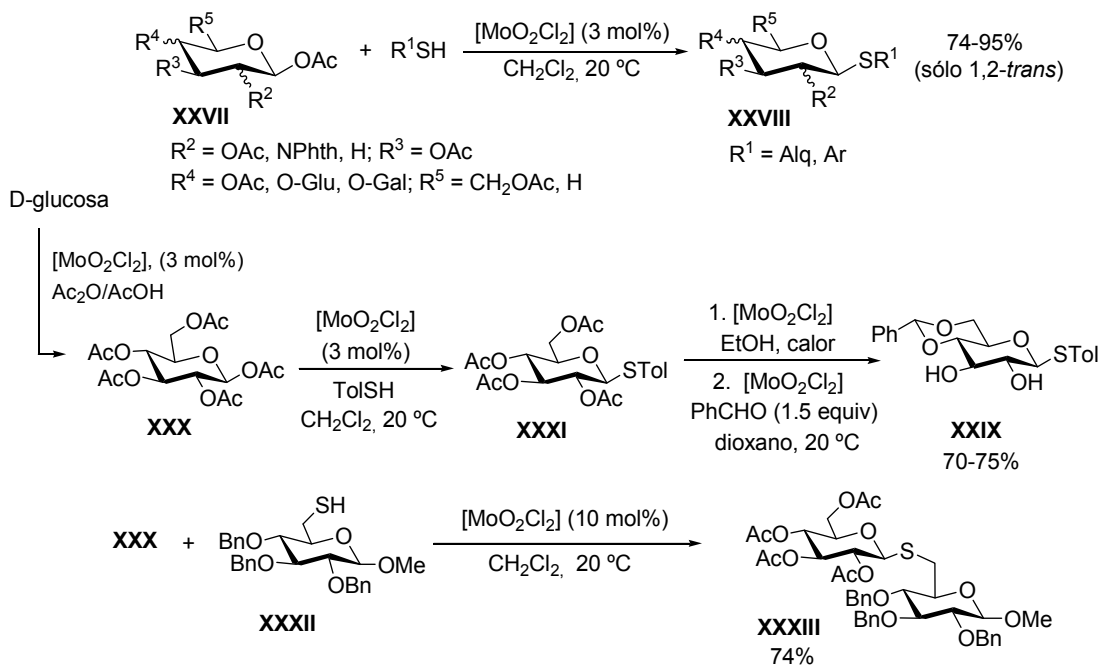
Esquema A.76

Por otro lado, el mismo grupo de investigación encontró que el  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  era el catalizador más activo, entre varias especies oxometálicas ensayadas, en la tioglicosilación catalítica de glicósidos *O*-acetilados **XXVII** con tioles funcionalizados, para generar 1,2 *trans*-tioglicósidos **XXVIII** con altos rendimientos y total diastereocontrol.

Este nuevo protocolo catalítico es aplicable a la obtención del monoglicósido **XXIX** a partir de la *D*-glucosa, empleando  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  como único catalizador para una secuencia en 4 pasos que implica peracetilación, tioglicosilación, desacetilación y acetalización, con un rendimiento global del 70-75% y sin la necesidad de purificar los productos intermedios **XXX** y **XXXI** (Esquema A.77).<sup>121</sup>

<sup>120</sup> C-T. Chen, S-S. Weng, J-Q. Kao, C-C. Lin, M-D. Jan, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3343.

<sup>121</sup> S-S. Weng., Y-D. Lin, C-T. Chen, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5633.

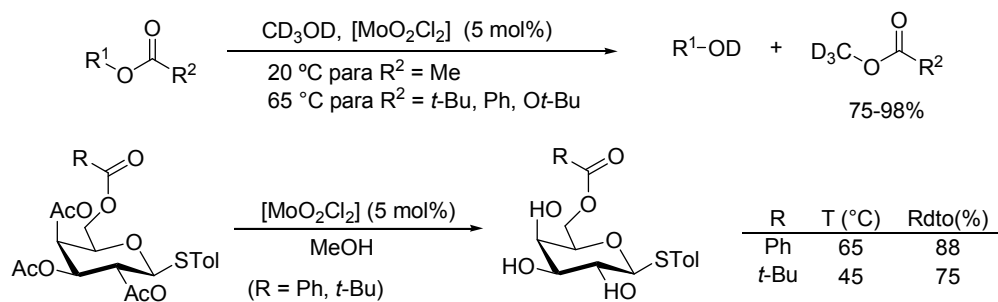


Esquema A.77

Una aplicación práctica de esta metodología ha sido puesta a punto en la síntesis de un  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-S-tiodisacárido **XXXIII** a partir de la glucosa *O*-peracetilada (**XXX**) y la 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-tio- $\alpha$ -*D*-glucosa (**XXXII**) (Esquema A.77).<sup>121</sup>

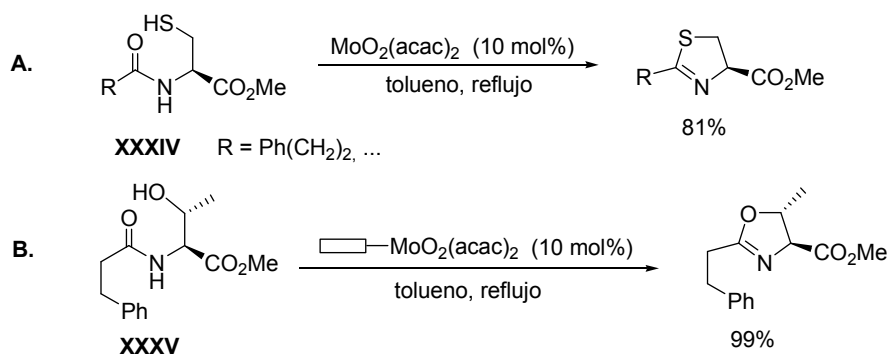
En este mismo campo, Chen y col. han estudiado la desacetilación catalítica de ésteres funcionalizados a los correspondientes alcoholes con  $\text{CD}_3\text{OD}$  y  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ . La desacetilación quimioselectiva se produce para ésteres con diferentes grupos acilo (*t*-Boc, pivaloilo, y benzoilo), y grupos éter. Sin embargo, la velocidad de desacetilación depende, en gran medida, del impedimento estérico del componente alcohólico en el acetato correspondiente. Además, es reseñable que este protocolo de desacetilación catalítica usando MeOH es adecuado para la síntesis de mono y disacáridos, como los representados en el Esquema A.78.<sup>122</sup>

<sup>122</sup> C.Y. Liu, H.L. Chen, C.M. Co, C.T. Chen, *Tetrahedron* **2011**, 67, 872.



Esquema A.78

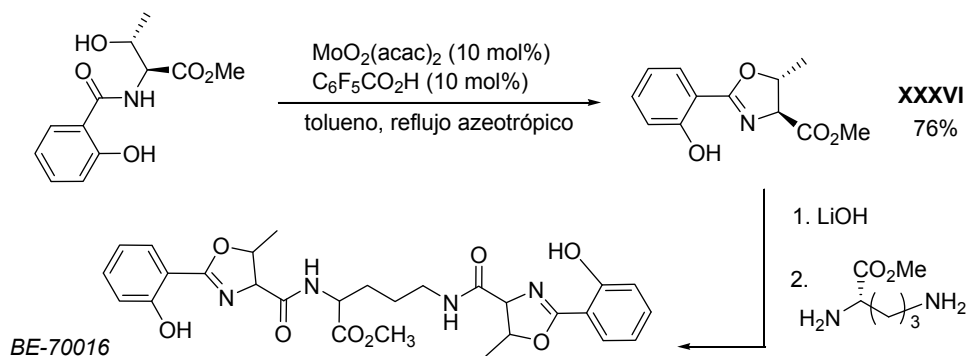
La biosíntesis de muchas oxazolinas y tiazolinas de origen natural parece implicar la ciclación deshidratante de residuos de serina, treonina y cisteína. Sin embargo, se han descrito pocos ejemplos exitosos de catalizadores para esta deshidratación, tales como TsOH y  $\text{TiCl}_4$ , y están limitados a sustratos simples tolerantes a ácidos fuertes. Ishihara y col. han descrito que en presencia de varios óxidos de molibdeno(IV) ó (VI), como  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , la ciclación deshidratante de *N*-acilserinas, *N*-aciltreoninas, y *N*-acilcisteínas puede llevarse a cabo bajo condiciones Dean-Stark en tolueno para generar oxazolinas y tiazolinas. Mientras que el  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$  tiene una excelente actividad catalítica con los derivados de serina y treonina, el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  tiene una notable actividad para la ciclación de derivados de cisteína **XXXIV** a las correspondientes tiazolinas (Esquema A.79, A). Además, el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  soportado sobre polianilina puede ser fácilmente recuperado y reutilizado para la ciclación deshidratante del derivado de treonina **XXXV** a la oxazolina correspondiente (Esquema A.79, B).<sup>123</sup>



Esquema A.79

<sup>123</sup> A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1971.

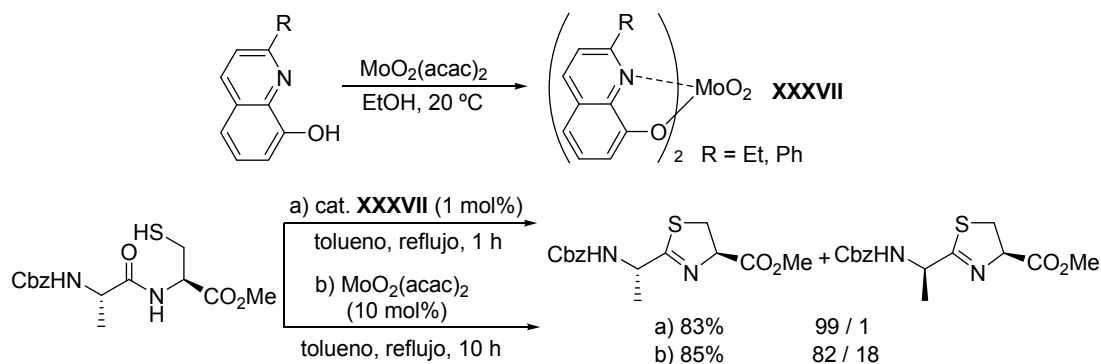
El mismo grupo de investigación ha aplicado esta metodología como paso clave en la síntesis de la sustancia antitumoral, *BE-70016*. La ciclación deshidratante del *N*-(*o*-hidroxibenzoil) derivado de treonina es promovida por la combinación de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , ó  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ , y ácidos benzoicos con sustituyentes aceptores de electrones, tales como  $\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2\text{H}$ . Es de destacar que la formación del derivado de oxazolina **XXXVI** no requiere la protección del fenol (Esquema A.80).<sup>124</sup>



Por último, estos mismos autores también descubrieron que los complejos de bis(quinolinato) de dioxomolibdeno(VI) **XXXVII**, fácilmente preparados a partir de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  y el correspondiente 8-quinolinol, muestran una actividad catalítica notable en la ciclación deshidratante de dipéptidos que contienen cisteína, para generar tiazolinas con altos rendimientos y sin pérdida significativa de la integridad estereoquímica en el CH *exo* del C-2. Por su parte, el uso de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  generaba una mezcla de epímeros en proporción 82/18 (Esquema A.81).<sup>125</sup>

<sup>124</sup> A. Sakakura, S. Umemura, R. Kondo, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 551.

<sup>125</sup> A. Sakakura, S. Umemura, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2008**, 3561.

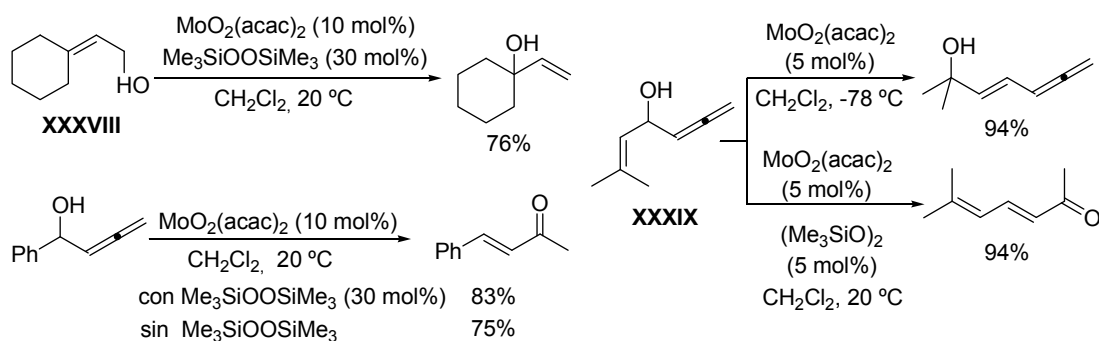


Esquema A.81

### C.7 Otras reacciones catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI)

#### C.7.1 Isomerización de alcoholes alílicos y propargílicos

La isomerización de alcoholes alílicos primarios, tal como **XXXVIII**, al correspondiente alcohol alílico terciario ha sido descrito por Takai y col. en presencia de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  y bis (trimetilsilil)peróxido ( $\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$ ) (Esquema A.82). La transposición de alcoholes alénicos también tiene lugar y, por ejemplo, la (*E*)-4-fenil-3-buten-2-ona se obtiene a partir de 1-fenil-2,3-butadien-1-ol por catálisis con compuestos de molibdeno, con o sin adición del peróxido. Además, la isomerización de un alcohol alílico y alénico, tal como **XXXIX**, representado en el Esquema A.82, puede tener lugar selectivamente en función de la presencia o ausencia del peróxido en el medio de reacción.<sup>126</sup>

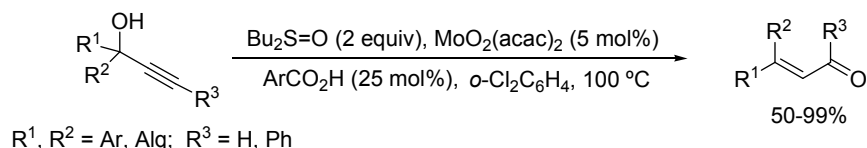


Esquema A.82

<sup>126</sup> S. Matsubara, T. Okazoe, K. Oshima, K. Takai, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 844.



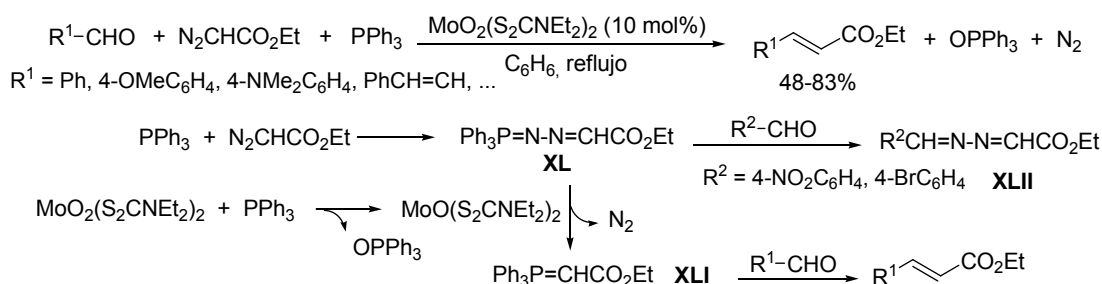
Por otro lado, Osborn y Lorber han descrito el sistema catalítico  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2/\text{DMSO}/(t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})$  para la isomerización de alcoholes propargílicos a los correspondientes compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (reagrupamiento Meyer-Schuster). El papel del ácido y del sulfóxido no está clarificado, siendo probablemente el de éste último mantener al molibdeno en estado de oxidación (VI) (Esquema A.83).<sup>127</sup>



Esquema A.83

### C.7.2 Olefinación de aldehídos

Lu y col. han descrito que el complejo  $\text{MoO}_2(\text{dtc})_2$  puede servir como catalizador para la olefinación de aldehídos en presencia de  $\text{PPh}_3$  y diazoacetato de etilo. Así, varios aldehídos se transformaron en ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, siendo los aldehídos aromáticos que contienen grupos dadores de electrones los que proporcionaron los mejores rendimientos, con el isómero *E* como producto mayoritario. La propuesta mecanística de los autores implica que la  $\text{PPh}_3$  reacciona tanto con el catalizador, para formar  $\text{MoO}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$ , como con el diazoacetato para formar una fosfazina **XL**. La acción del catalizador de molibdeno(IV) sobre esta fosfazina **XL** libera  $\text{N}_2$  generando el iluro **XLI**, que reacciona con el aldehído para producir la olefina y  $\text{OPPh}_3$ . Sin embargo, para los aldehídos más reactivos, con grupos aceptores de electrones, el ataque del átomo de nitrógeno de la fosfazina puede competir con la pérdida de  $\text{N}_2$  obteniéndose las azinas **XLII** como productos mayoritarios (Esquema A.84).<sup>128</sup>



Esquema A.84

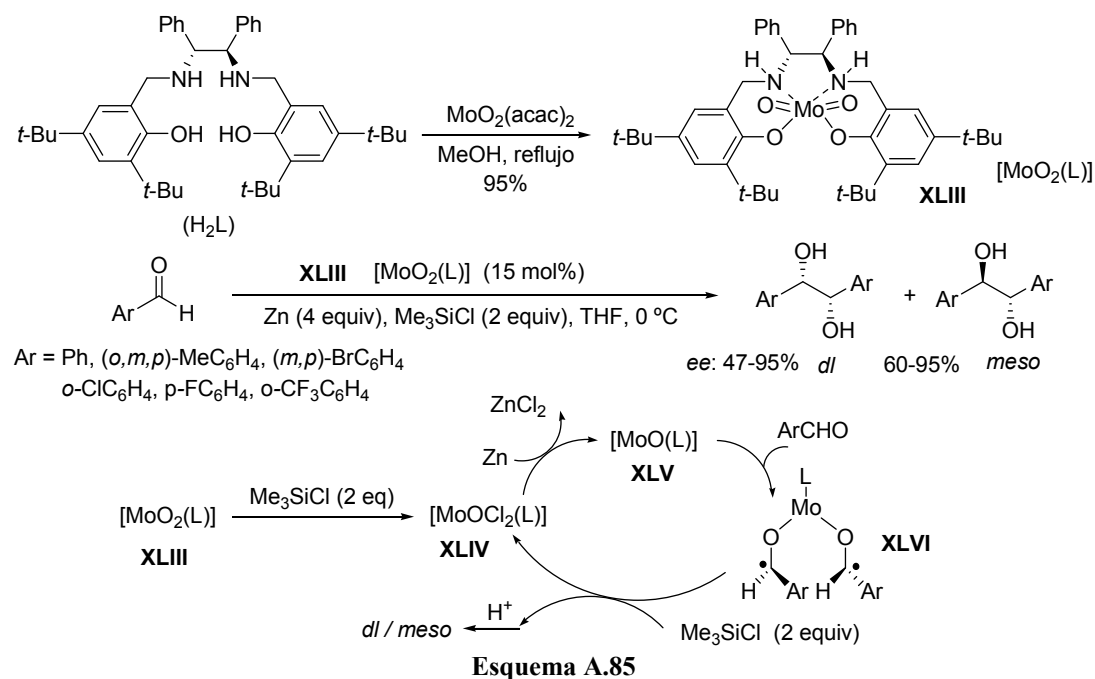
<sup>127</sup> C.Y. Lorber, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 853.

<sup>128</sup> X. Lu, H. Fang, Z. Ni, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 373, 77.

### C.7.3 Acoplamiento pinacólico de aldehídos aromáticos

Zhu y col. han descrito el acoplamiento pinacólico de aldehídos aromáticos catalizado por un complejo de dioxomolibdeno(VI) quiral **XLIII** como precatalizador, que fue preparado a partir de  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  y un ligando tetradentado de tipo Salen ( $\text{H}_2\text{L}$ ) (Esquema A.85). Después de una extensa experimentación se establecieron las condiciones óptimas y se estudió el acoplamiento de una variedad de aldehídos aromáticos a los glicoles correspondientes. Tanto la enantioselectividad como la diastereoselectividad dependen de los sustituyentes del grupo arilo. El mecanismo propuesto implica un proceso de reducción de dos electrones y, además, los estudios de espectroscopia fotoelectrónica de rayos X apoyaron que el estado de oxidación del intermedio clave es cuatro.

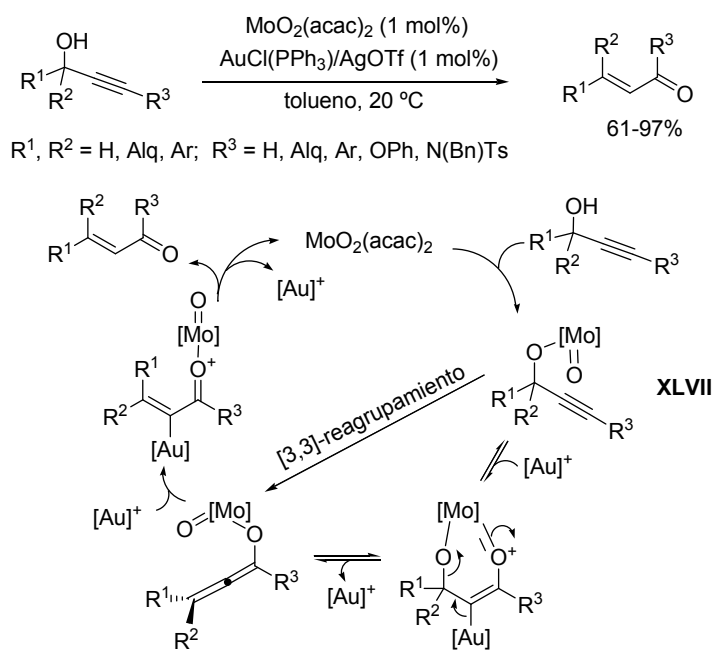
Así, como se representa en el Esquema A.85, la reacción del complejo  $[\text{MoO}_2(\text{L})]$  **XLIII** con dos equivalentes de clorotrimetilsilano, daría lugar a un complejo  $[\text{MoOCl}_2(\text{L})]$  **XLIV**, que proporciona la especie catalítica activa de Mo(IV),  $[\text{MoO}(\text{L})]$  **XLV**, por reducción con Zn. Los diastereoisómeros *dl* y *meso* de los pinacoles se forman posiblemente, por diferentes patrones de acoplamiento de los radicales cetilo **XLVI** generados tras la reacción de  $[\text{MoO}(\text{L})]$  **XLV** con dos moléculas de aldehído.<sup>129</sup>



<sup>129</sup> H. Yang, H. Wang, C. J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10029.

### C.7.4 Catálisis bimetálica Au / Mo

Aunque Osborn y Lorber habían descrito la transposición Meyer-Schuster para alcoholes propargílicos terciarios con  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  como catalizador, en presencia de  $\text{Bu}_2\text{SO}$  y 4-*t*- $\text{BuC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ , este sistema catalítico resultó insatisfactorio para alcoholes propargílicos primarios y secundarios (véase Esquema A.83).<sup>127</sup> Más recientemente, Akai y col. describieron que una combinación de catalizadores de Mo y Au catiónico proporciona un sistema catalítico de gran alcance para la reorganización eficiente de alcoholes propargílicos, incluyendo alquinoles primarios como sustratos, destacando la formación de ésteres y amidas cuando poseen un resto oxigenado (OPh) ó nitrogenado (N(Bn)Ts) como sustituyente  $\text{R}^3$ . En las reacciones con alquinoles secundarios ( $\text{R}^1 \neq \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) se obtuvieron compuestos carbonílicos  $\beta$ -monosustituídos ( $\text{R}^1 \neq \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) con una alta *E*-selectividad (64–94%). Aun sin un estudio mecanístico detallado, los autores propusieron un mecanismo sinérgico en el que un catalizador de Au catiónico, generado a partir de  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  y  $\text{AgOTf}$ , activa el triple enlace, mientras que el  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  isomeriza el alcohol propargílico mediante la reorganización de un molibdato intermedio **XLVII** (Esquema A.86).<sup>130</sup>



Esquema A.86

<sup>130</sup> M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867.



# *Capítulo 1*

*“Búsqueda de nuevos reductores  
medioambientalmente benignos en  
reacciones de reducción de  
sulfóxidos catalizadas por complejos  
de dioxomolibdeno(VI)”*



## 1.1 INTRODUCCIÓN

Una de las líneas de investigación de nuestro grupo se centra en el desarrollo de nuevas reacciones de transferencia de átomos de oxígeno, empleando complejos de dioxomolibdeno(VI) como catalizadores, y diversos reactivos como reductores/oxidantes estequiométricos, tales como fosfinas, fosfitos, dimetilsulfóxido,...

Dentro de esta línea, el presente trabajo se ha centrado en la búsqueda de especies reductoras y oxidantes medioambientalmente más limpias y económicas, que las descritas con anterioridad en diferentes procesos de oxidación-reducción de compuestos orgánicos catalizados por complejos de molibdeno(VI).

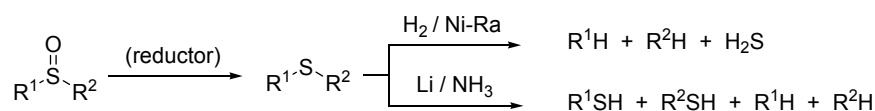
Así, como primer objetivo de la presente Tesis Doctoral nos planteamos el estudio del potencial que presentan diferentes alcoholes y tioles, como nuevos reductores en la desoxigenación de sulfóxidos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), prestando especial atención a la eficacia y a la quimioselectividad del proceso.

Para ello se ha dividido el Capítulo en tres apartados atendiendo al reductor estequiométrico estudiado. En primer lugar, se describen los resultados relativos a la reducción de sulfóxidos empleando 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol). En el segundo apartado, se extiende la metodología a otros alcoholes tales como 1,2-etanodiol (etilenglicol) y 2-propanol (isopropanol). Por último, en el tercer apartado, se estudia esta reacción de transferencia de átomos de oxígeno empleando 3-mercaptopropilo soportado en sílica gel como ejemplo de reductor heterogéneo.

Antes de pasar a exponer los resultados obtenidos en cada uno de los apartados mencionados, se van a comentar brevemente algunos de los procedimientos previamente descritos para la reducción de sulfóxidos a sulfuros que emplean compuestos de molibdeno como catalizadores. Se comentarán con más detalle aquellos procesos más relacionados, que emplean complejos de dioxomolibdeno(VI) como catalizadores, y que son los que más compiten con los resultados que se presentarán en el Capítulo.

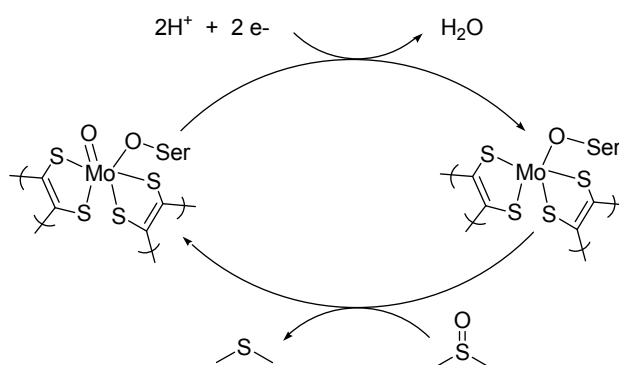
## 1.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En Síntesis Orgánica, los sulfóxidos son importantes intermedios de muchas y variadas transformaciones, siendo especialmente destacable su uso como auxiliares quirales en síntesis asimétrica.<sup>130</sup> Normalmente, después de la inducción estereoselectiva, el grupo sulfínilo se suele eliminar por reducción secuencial a tioéter y, posteriormente mediante hidrogenólisis, a tiol y/o sulfuro de hidrógeno (Esquema 1.1).<sup>131</sup>



Esquema 1.1

La desoxigenación de sulfóxidos es interesante, tanto desde un punto de vista sintético, como biológico.<sup>132,133</sup> Ejemplos en los sistemas biológicos son la desoxigenación de dimetilsulfóxido (DMSO), biotin-sulfóxido y metionina-sulfóxido, catalizada por molibdoenzimas como DMSO-reductasa, biotina-S-oxido-reductasa (citocromo-C-oxidasa) y metionina-sulfóxido-reductasa, respectivamente, especies implicadas en la fosforilación oxidativa y en la protección de proteínas celulares al estrés oxidativo, como parte vital del metabolismo (Esquema 1.2).<sup>134</sup>



Esquema 1.2

<sup>130</sup> I. Fernández, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.

<sup>131</sup> M.C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.

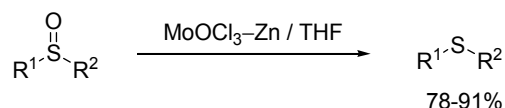
<sup>132</sup> M. Madesclaire, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6537.

<sup>133</sup> H. Firouzabadi, A. Jamalian, *J. Sulfur Chem.* **2008**, *29*, 53.

<sup>134</sup> B.S. Lims, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1920.

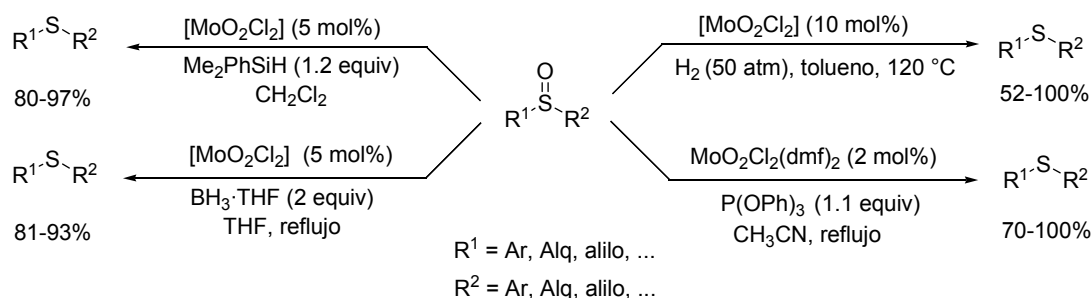


Este gran interés en la reducción de sulfóxidos a tioéteres, se pone de manifiesto con la abundante bibliografía existente. Los primeros trabajos relacionados con el empleo de especies metálicas como reductores, se basaban en el empleo de metales de transición en bajo estado de oxidación ( $Ti^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $Cr^{2+}$ ) pero en cantidades estequiométricas.<sup>135,136,137,138,139</sup> Entre todos los métodos que emplean molibdeno, se ha descrito el empleo de cloruros de Mo(II) y Mo(III), como por ejemplo el compuesto formado *in situ* mediante reacción de  $MoOCl_3$  con Zn (Esquema 1.3).<sup>140</sup> Sin embargo, todas estas metodologías presentan la gran desventaja de la necesidad de usar los complejos metálicos en cantidades estequiométricas.



Esquema 1.3

Posteriormente se han desarrollado procedimientos catalíticos en presencia de especies reductoras estequiométricas no metálicas. En este sentido, como ya se ha recogido en los “*Antecedentes Bibliográficos Generales*” (véase Apartado C.1.2, Esquemas A.43-45), varios grupos de investigación, incluido el nuestro, han descrito en la última década varios procesos basados en la reducción de sulfóxidos con oxocomplejos de renio, wolframio, vanadio y, principalmente, molibdeno, con variados reductores, tales como derivados de fósforo, boranos, silanos, e hidrógeno (Esquema 1.4).<sup>78,79,141,142</sup>



Esquema 1.4

<sup>135</sup> J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *Synthesis* **1978**, 138.

<sup>136</sup> M. Shimizu, K. Shibuya, R. Hakayawa, *Synlett* **2000**, 1437.

<sup>137</sup> G.A. Olah, G.K. Surya Prakash, T.L. Ho, *Synthesis* **1976**, 810.

<sup>138</sup> R.G. Nuzzo, H.J. Simon, J. San Filippo Jr., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 568.

<sup>139</sup> K.C. Nicolau, A.E. Koumbis, S.A. Snyder, K.B. Simonsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2529.

<sup>140</sup> Y. Akita, M. Inaba, H. Uchida, A. Ohta, *Synthesis* **1977**, 792.

<sup>141</sup> R.D. Chakravarthy, D.K. Chand, *J. Chem. Sci.* **2011**, *123*, 187.

<sup>142</sup> S.C. Sousa, A.C. Fernandes, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 67.

Aunque estos procesos catalíticos que emplean reductores estequiométricos no metálicos presentan ventajas frente a procedimientos anteriores, algunos de ellos conllevan problemas derivados de las condiciones drásticas de reacción empleadas y carecen de selectividad frente a una gran variedad de grupos funcionales. Sin embargo, otros como el  $P(OPh)_3$ , descrito por nuestro grupo de investigación, son capaces de reducir quimioselectivamente y con buenos rendimientos una gran variedad de sulfóxidos funcionalizados.<sup>78</sup>

Sin embargo, hay que señalar la formación de subproductos en todos estos procesos tales como fosfatos, óxidos de fosfina y derivados, que son difíciles de separar de los medios de reacción, haciendo más laborioso el aislamiento y purificación del producto deseado. Por otra parte, dichos subproductos deben ser tratados y gestionados debidamente antes de ser desechados para evitar daños al medio ambiente.

Por todo ello, la búsqueda de reducciones catalíticas de sulfóxidos quimioselectivas 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 interés actual.

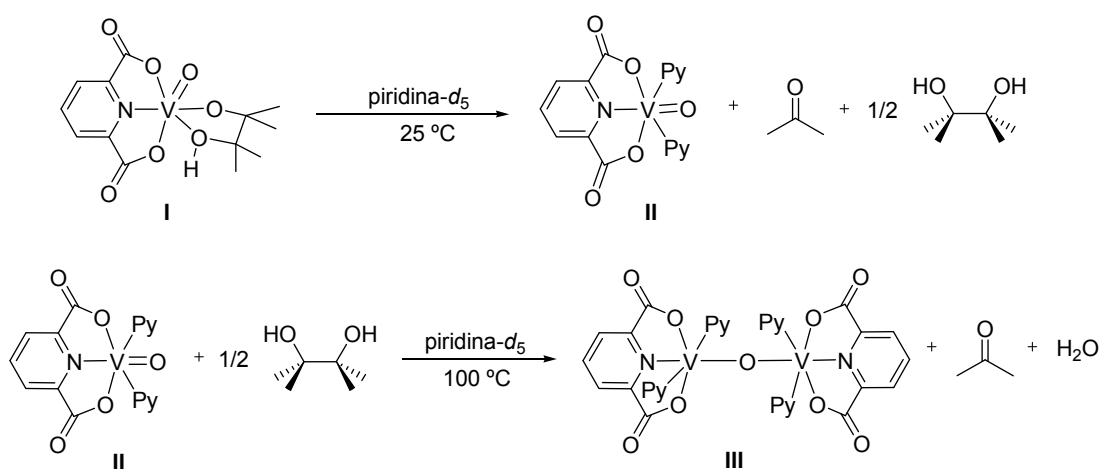
## 1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### A. Pinacol como nuevo agente reductor de sulfóxidos

Con el objetivo referido en la introducción de este Capítulo, centrado en la búsqueda de nuevos reductores estequiométricos medioambientalmente benignos en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI), un trabajo publicado por Baker y Thorn<sup>143</sup> en 2009, en el que se describe la reducción de complejos de oxovanadio(V) a complejos de oxovanadio(III) con 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol) llamó nuestra atención.

Estos autores prepararon el complejo  $V^V(O)(dipic)(Hpin)$  (**I**) por tratamiento del  $V^V(O)(dipic)O^iPr$  con pinacol ( $H_2pin$ ) en MeCN y describieron que, cuando dicho complejo **A** se disuelve en piridina- $d_5$  se observa, después de 4-6 días a temperatura ambiente, su completa desaparición junto con la formación de acetona (1 equiv), pinacol (0.5 equiv) y el complejo de vanadio(IV),  $V^{IV}(O)(dipic)(py)_2$  (**II**).

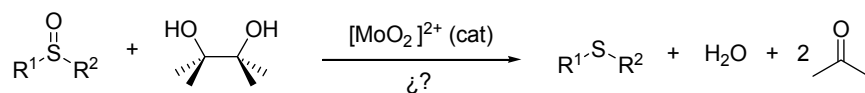
Asimismo, cuando el complejo **II**, se trató con 0.5 equivalentes de pinacol en piridina- $d_5$  a 100 °C, se observó que el pinacol se consumía completamente generando acetona y una nueva especie dinuclear de vanadio(III),  $[V(dipic)(py)_2]_2(\mu-O)$  (**III**) que fue caracterizada por difracción de Rayos X (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

<sup>143</sup> S.K. Hanson, R.T. Baker, J.C. Gordon, B.L. Scott, A.D. Sutton, D.L. Thorn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 428.

Dada la analogía de los complejos de oxovanadio(V) con los complejos de dioxomolibdeno(VI), nos propusimos como primer objetivo estudiar el potencial del pinacol como nuevo reductor estequiométrico menos tóxico, medioambientalmente más limpio y económico, que los ya descritos tales como fosfitos, silanos, y boranos, en las reacciones de reducción de sulfóxidos catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI) (Esquema 1.6).

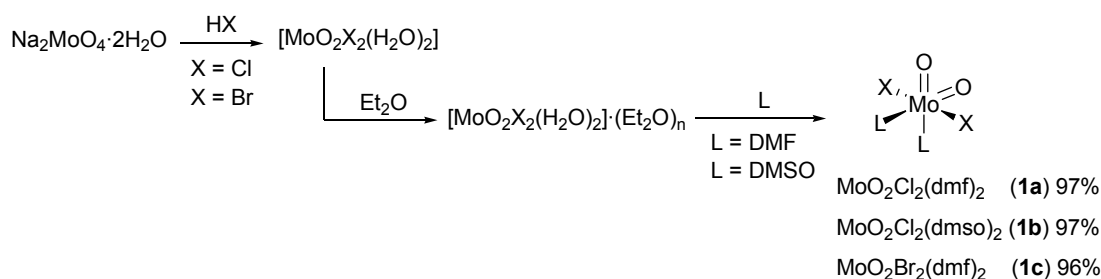


Esquema 1.6

### A.1 Síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI)

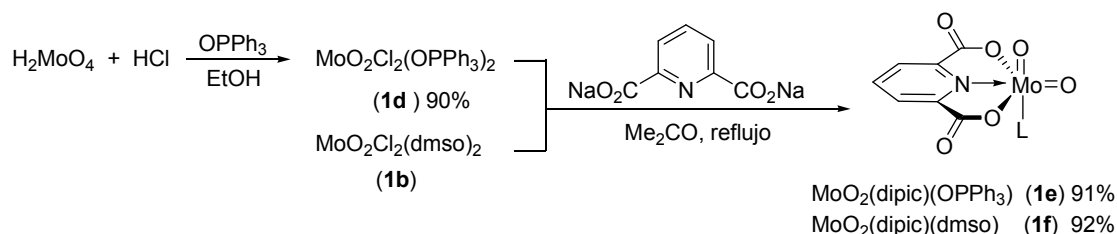
Los complejos de dioxomolibdeno(VI) que se han utilizado en este Capítulo como catalizadores en reacciones de reducción de sulfóxidos, son algunos de los previamente descritos en los “*Antecedentes Bibliográficos Generales*”, tales como  $MoO_2Cl_2(dmf)_2$  (**1a**),  $MoO_2Cl_2(dmsO)_2$  (**1b**),  $MoO_2Br_2(dmf)_2$  (**1c**),  $MoO_2Cl_2(OPPh_3)_2$  (**1d**),  $MoO_2(dipic)(OPPh_3)$  (**1e**),  $MoO_2(dipic)(dmsO)$  (**1f**),  $MoO_2Cl_2(bipy)$  (**1g**), así como los compuestos disponibles comercialmente  $MoO_2(acac)_2$  (**1h**) y  $[MoO_2Cl_2]$  (**1i**).

El procedimiento sintético seguido para la preparación de los haluros de dioxomolibdeno(VI) (**1a-c**) se inicia con la adición de un exceso de HCl ó HBr, respectivamente, a una disolución acuosa de  $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ , seguida de la extracción con  $Et_2O$  de los acuocomplejos  $[MoO_2X_2(H_2O)_2]$  (X= Cl ó Br). A esta disolución etérea se añade la cantidad estequiométrica del ligando neutro correspondiente, obteniéndose en todos los casos los complejos deseados con unos rendimientos superiores al 95% (Esquema 1.7).<sup>14,15,16</sup>



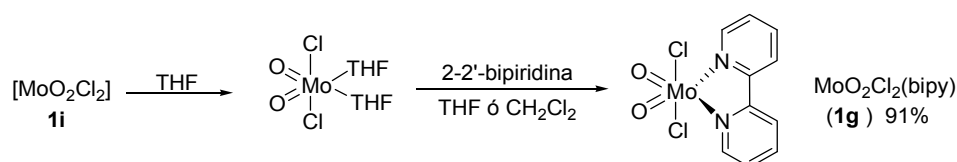
Esquema 1.7

Partiendo del ácido molíbdico, se preparó el aducto de dioxomolibdeno(VI),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  (**1d**), con  $\text{OPPh}_3$ . Desde éste, se pudo acceder a  $\text{MoO}_2(\text{dipic})(\text{OPPh}_3)$  (**1e**), mediante su tratamiento con la sal disódica del ácido 2,6-piridina-dicarboxílico. El complejo  $\text{MoO}_2(\text{dipic})(\text{dmsO})$  (**1f**), se sintetizó de igual modo, partiendo del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

Por último, el complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})$  (**1g**), se obtuvo por disolución del complejo comercial  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  (**1i**) en THF y posterior reacción con el ligando bidentado 2-2'-bipiridina (Esquema 1.9).

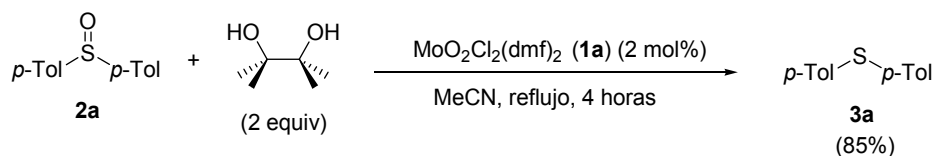


Esquema 1.9

## A.2 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción del bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

Con el objetivo ya expuesto de comprobar si el pinacol podía actuar como un nuevo reductor estequiométrico en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI), se realizó un ensayo preliminar empleando condiciones de reacción análogas a las previamente descritas por nuestro grupo de investigación en la reducción de sulfóxidos con fosfitos.<sup>62</sup> Así, se tomó como sustrato modelo el bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**), el cual se trató con dos equivalentes de pinacol en MeCN (2 mL) como disolvente, y en presencia de un 2 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) como catalizador. Tras agitar la mezcla de reacción cuatro horas a reflujo, se obtuvo como único producto el bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**) demostrando la viabilidad de nuestra hipótesis inicial. Cabe destacar, además, que el producto de reducción se aisló de

manera pura con un rendimiento del 85% mediante una simple extracción con éter, sin necesidad de purificación adicional (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

Con este experimento como base, y con el objetivo de determinar las condiciones óptimas para la reducción de sulfóxidos con pinacol, se procedió a realizar un estudio sistemático variando el disolvente, el número de equivalentes de reductor, el catalizador de molibdeno utilizado y la temperatura de la reacción.

#### A.2.1 Influencia del disolvente y los equivalentes de pinacol utilizados

Inicialmente se realizó un estudio de posibles disolventes, con baja capacidad coordinante, ya que a priori disolventes coordinantes podrían competir con los sustratos por la esfera de coordinación del molibdeno y, por lo tanto, ralentizar la reacción. Como se observa en la Tabla 1.1, se probaron cuatro disolventes: MeCN, calentando a temperatura de reflujo, y tolueno, 1,2-dimetoxietano (DME) y H<sub>2</sub>O calentando a 90 °C. Si comparamos los resultados obtenidos con los tres primeros (Entradas 1-3), no se observan grandes diferencias, siendo la reacción en tolueno con la que se obtiene el mayor rendimiento en un menor tiempo de reacción. Sin embargo, cuando se utilizó agua (Entrada 4), sólo se observó un 18% de conversión, probablemente por la hidrólisis parcial del catalizador de molibdeno.

Aunque el pinacol es un sólido cristalino, presenta un punto de fusión relativamente bajo (40-43 °C), lo que podría permitir que, empleando el reactivo en exceso, la reacción fuese homogénea a la temperatura de trabajo sin la adición de ningún disolvente orgánico. Cuando se llevó a cabo dicho experimento en ausencia de disolvente (Entrada 5), se observó la reducción completa de 2a al sulfuro 3a con el mayor rendimiento obtenido hasta el momento. Este hecho, convierte este método de reducción de sulfóxidos en un proceso todavía más atractivo tanto medioambientalmente, como en términos económicos, y por ello se continuó el estudio empleando estas condiciones usando el pinacol como disolvente.

A continuación, se procedió a estudiar el efecto de la cantidad de reductor en el proceso. Cuando se aumentó la cantidad de pinacol hasta 4 equivalentes, se necesitaron 5

horas para alcanzar conversión completa al sulfuro **3a** (Entrada 6). Además no se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción, debido probablemente al incremento de la dilución de los reactivos. También fue necesario aumentar el tiempo de reacción hasta 7 horas, al disminuir la cantidad de pinacol a 1 equivalente (Entrada 7). Aunque se obtuvo un rendimiento algo inferior en este caso, este experimento demuestra que un único equivalente de pinacol es suficiente para reducir completamente el sulfóxido **2a**.

**Tabla 1.1.** Influencia del disolvente y reductor en la reacción de **2a** catalizada por **1a**.

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + \text{Pinacol} \xrightarrow[\text{disolvente, } 90\text{ }^\circ\text{C}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2 mol\%)}} p\text{-Tol-S-}p\text{-Tol}$$

Entrada	Disolvente	Pinacol (equiv)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	MeCN	2	4	85 (100)
2	Tolueno	2	2	89 (100)
3	DME	2	5	81 (100)
4	Agua	2	24	– (18)
5	–	2	2	91 (100)
6	–	4	5	78 (100)
7	–	1	7	81 (100)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado tras extracción con Et<sub>2</sub>O referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida. <sup>b</sup> Experimento a temperatura de reflujo del MeCN.

### A.2.2 Elección del catalizador y temperatura de reacción

Para estudiar el efecto del catalizador en el proceso se comprobó, en un primer experimento, que en su ausencia no se producía reacción alguna (Tabla 1.2, entrada 1), lo que pone de relieve el papel determinante del complejo de dioxomolibdeno(VI) en la reacción de desoxigenación del sustrato modelo **2a**.

En cuanto a la influencia de los ligandos de la esfera de coordinación del molibdeno, en nuestro grupo de investigación era conocido que los aductos [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>] generan catalizadores más efectivos que los derivados de [MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>L<sub>2</sub>], MoO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub>, MoO<sub>2</sub>(dpc)(hmpa) y MoO<sub>2</sub>(S<sub>2</sub>CNEt<sub>2</sub>), en la reacción de transferencia de grupos oxo entre el

DMSO y la PPh<sub>3</sub>.<sup>144</sup> Por ello, acotamos el estudio a los haluros de dioxomolibdeno(VI), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**1d**); a complejos comerciales como [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**1i**) y MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> (**1h**); y a otros complejos con un ligando tridentado dianiónico MoO<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)(dipic) (**1e**) y bidentado neutro MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(bipy) (**1g**).

A priori, la presencia de ligandos neutros coordinados al centro metálico podría dificultar la entrada de los reactivos, ralentizando así la reacción. Por lo tanto, en principio, el complejo más adecuado para estas transformaciones podría ser el haluro anhidro, [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**1i**). Sin embargo, su uso presenta varias desventajas ya que es un sólido extremadamente sensible a la humedad y, a menudo, se encuentra contaminado con cantidades significativas de su producto de hidrólisis, el MoO<sub>3</sub>. Estas limitaciones se pusieron de manifiesto al emplear este complejo comercial **1i** en nuestra reacción modelo, requiriéndose tiempos más largos que los observados con el catalizador **1a** en el ensayo preliminar (Tabla 1.2, entradas 2 vs. 3).

De entre los posibles aductos [MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>], probablemente los más adecuados son los derivados con DMF y DMSO, porque estos ligandos no dificultan la coordinación de los sulfóxidos al centro metálico. En el caso de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), este complejo puede generar dimetilsulfuro, compuesto poco coordinante que, al mismo tiempo, es muy volátil. Por otro lado, en nuestro grupo de investigación ya se había comprobado que la DMF puede ser desplazada de la esfera de coordinación del molibdeno por cantidades estequiométricas de ligandos más básicos, tales como los sulfóxidos.

Empleando complejos tales como, MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> (**1h**), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(bipy) (**1g**), y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), no se observaron diferencias apreciables en cuanto a su actividad catalítica tras cuatro horas de reacción (Entradas 4-6). Los complejos MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**1d**) y MoO<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)(dipic) (**1e**), tampoco se mostraron más activos catalíticamente, observándose además la presencia de OPPh<sub>3</sub> tras la extracción, lo que requirió la purificación adicional del producto mediante cromatografía de columna, con la consiguiente reducción del rendimiento (Entradas 7-8).

Por lo tanto, decidimos continuar empleando el complejo **1a** como catalizador, ya que es un sólido de fácil preparación, que se puede almacenar durante meses sin descomposición significativa, la DMF no interviene en la reacción y, además, su empleo en nuestra reacción modelo da lugar al rendimiento más elevado (Entrada 2).

---

<sup>144</sup> a) R. Aguado: Tesis Doctoral (Universidad de Burgos, 1996). b) M.R. Pedrosa: Tesis Doctoral (Universidad de Burgos, 2001). c) J. Escribano: Tesis Doctoral (Universidad de Burgos, 2008).



**Tabla 1.2.** Estudio de la reducción de **2a** con diversos complejos de dioxomolibdeno(VI).

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + \text{HO-CH(OH)-CH(OH)-} \xrightarrow[T\text{ (}^\circ\text{C)}]{[\text{Mo}] \text{ (X mol\%)} } p\text{-Tol-S-}p\text{-Tol}$$

**2a** (2 equiv)  **3a**

Entrada	[Mo]	(X mol%)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	–	–	90	7	(0)
2	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2	90	2	91 (100)
3	[MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>1i</b> )	2	90	7	81
4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2	90	4	84
5	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub> ( <b>1h</b> )	2	90	4	79
6	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (bipy) ( <b>1g</b> )	2	90	4	81
7	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (OPPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1d</b> )	2	90	4	77 <sup>b</sup>
8	MoO <sub>2</sub> (OPPh <sub>3</sub> )(dipic) ( <b>1e</b> )	2	90	4	74 <sup>b</sup>
9	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	1	90	8	78 (100)
10	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	0.5	90	72	71 (100)
11	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2	70	14	76 (100)
12	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2	60	36	– (59)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Purificación por cromatografía de columna tras extracción.

A continuación, para comprobar la eficacia del catalizador, se procedió a optimizar su carga molar. Aunque con rendimientos algo inferiores, se comprobó que la carga de catalizador **1a** podía reducirse hasta un 0.5 mol% aunque aumentando los tiempos de reacción (Entradas 9 y 10).

Finalmente, para realizar un estudio de la influencia de la temperatura de la reacción, se comenzó por disminuir hasta 70 °C, sin variar el resto de condiciones, observándose conversión completa del sulfóxido **2a** y la formación del sulfuro **3a** con un 76% de rendimiento (Entrada 11), pero necesiéndose tiempos de reacción más largos (14 horas). Al disminuir la temperatura a 60 °C no se llegó a observar conversión completa del sulfóxido **2a**, incluso alargando el tiempo de reacción hasta 36 horas (Entrada 12).

### A.2.2.1 Calentamiento mediante microondas

En 1969 se presentó la primera patente en la que se llevaban a cabo reacciones químicas usando radiación microondas, y en 1986 Gedye y Giguere publicaron sus primeros artículos sobre Síntesis Orgánica asistida con este tipo de energía.<sup>145</sup> Desde entonces, el uso de esta herramienta en química preparativa ha pasado de ser una curiosidad, a estar plenamente incorporada en los entornos industriales y de laboratorio, siendo la drástica reducción en los tiempos de reacción necesarios, la principal ventaja frente al calentamiento convencional mediante placas eléctricas, mantas calefactoras o baños de aceite.<sup>146</sup>

La irradiación microondas genera un campo eléctrico oscilante y sólo las moléculas con momento dipolar (permanente o inducido), en el intento de alinearse con este campo, rotan (lo que también produce colisiones y movimientos de traslación) produciendo calor a través de energía cinética. Al producirse el calentamiento en el interior de las moléculas y no transferirse desde el recipiente, las temperaturas alcanzadas con microondas son hasta 100 °C mayores (Figura 1.1).<sup>147</sup> Todo esto asegura, no sólo un aumento en la velocidad de las reacciones, sino un calentamiento selectivo de las moléculas, minimizando las reacciones secundarias, pudiéndose emplear disolventes menos tóxicos y fáciles de eliminar. Idealmente, se obtendrían así productos más puros y con mejores rendimientos, contribuyendo además al desarrollo de métodos energéticos ecológica y económicamente más sostenibles.

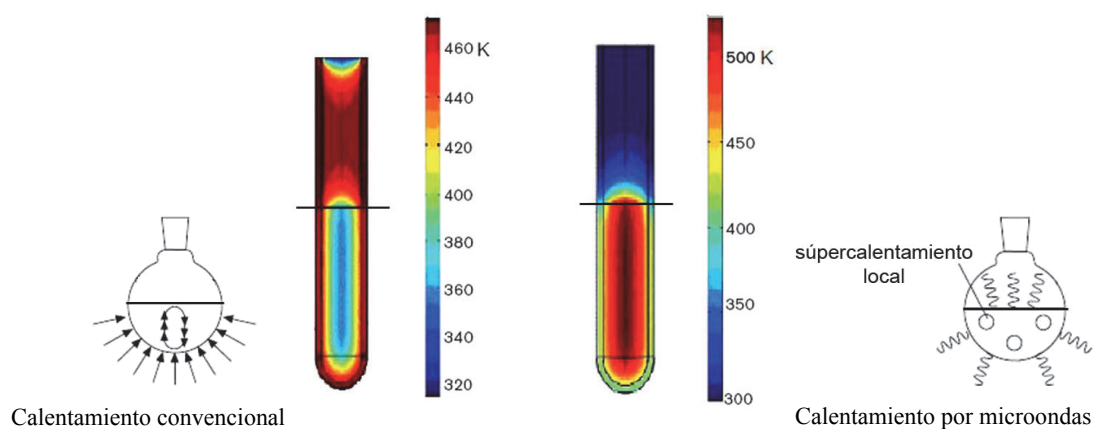


Figura 1.1

<sup>145</sup> N.E. Leadbeater, *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*, CRC Press, 2011.

<sup>146</sup> E. Van der Eycken, C.O. Kappe, *Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles*, Springer New York, 2006.

<sup>147</sup> A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2ª ed, Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

A partir de estas premisas, la reacción modelo se ensayó también empleando el calentamiento por irradiación con microondas. Teniendo en cuenta que, los alcoholes son compuestos polares que absorben energía microondas de forma muy activa, los experimentos llevados a cabo en microondas se realizaron con tolueno como disolvente (prácticamente transparente a la radiación microondas), y no se añadieron más de 2 mmoles de pinacol, ya que con cantidades superiores se producía un exceso de presión en los recipientes, deteniéndose el experimento.

**Tabla 1.3.** Influencia de la temperatura en la reducción de **2a** catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) bajo radiación microondas.

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 p\text{-Tol}-\text{S}-p\text{-Tol} \\
 \mathbf{2a}
 \end{array}
 + \begin{array}{c}
 \text{HO} \quad \text{OH} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}
 \end{array}
 \xrightarrow[\text{Tolueno (1 mL), MW, T, t}]{[\text{Mo}] (\text{X mol}\%)}
 \begin{array}{c}
 p\text{-Tol}-\text{S}-p\text{-Tol} \\
 \mathbf{3a}
 \end{array}$$

Entrada	Pinacol (equiv)	[Mo] (X mol%)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	2	<b>1a</b> (2)	120	10	98 (100)
2	1.1	<b>1a</b> (2)	120	10	76 (100)
3	2	<b>1a</b> (2)	120	5	– (95)
4	2	<b>1a</b> (2)	130	5	89 (100)
5	2	<b>1a</b> (2)	110	5	– (75)
6	2	<b>1a</b> (2)	110	10	– (90)
7	2	<b>1a</b> (0.25)	120	10	86 (100)
8	2	<b>1b</b> (2)	120	10	87 (100)
9	2	<b>1c</b> (2)	120	10	80 (100)
10	2	<b>1d</b> (2)	120	10	83 (100)
11	2	<b>1h</b> (2)	120	10	80 (100)
12	2	<b>1i</b> (2)	120	10	79 (100)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

Programando el equipo microondas (*Discover SPSystem*, CEM®) a una potencia máxima de 300 W y una temperatura de 120 °C, se redujo el tiempo de reacción de 2 horas a 10 minutos, empleando tanto 1.1 como 2.0 mmoles de pinacol (Tabla 1.3, entradas 1-2).

En las mismas condiciones de reacción, y en tan solo 5 minutos, se obtuvo un 95% de conversión (Entrada 3). Sin embargo, cuando se elevó la temperatura a 130 °C, la reacción se completó en 5 minutos con un 89% de rendimiento (Entrada 4). Estas condiciones resultaron ser óptimas como se puede comprobar comparando con las conversiones incompletas, observadas a menor temperatura (110 °C) para los mismos tiempos de reacción (Entradas 5-6), obteniéndose el mayor rendimiento en el primer ensayo.

Utilizando algunos de los catalizadores ya ensayados en esta reacción (**1b-d**, **1h-i**), se obtuvieron en todos los casos resultados similares tanto en conversión como en rendimiento (Entradas 8-12). Además, utilizando el complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**), la cantidad de catalizador se pudo reducir más que en las condiciones de calentamiento convencional (Tabla 1.2, entrada 10). Así, incluso disminuyéndola un orden de magnitud (hasta un 0.25 mol%) se consiguió aislar un 86% de sulfuro **3a** (Tabla 1.3, entrada 7).

### A.2.3 Elección de las condiciones de reacción óptimas

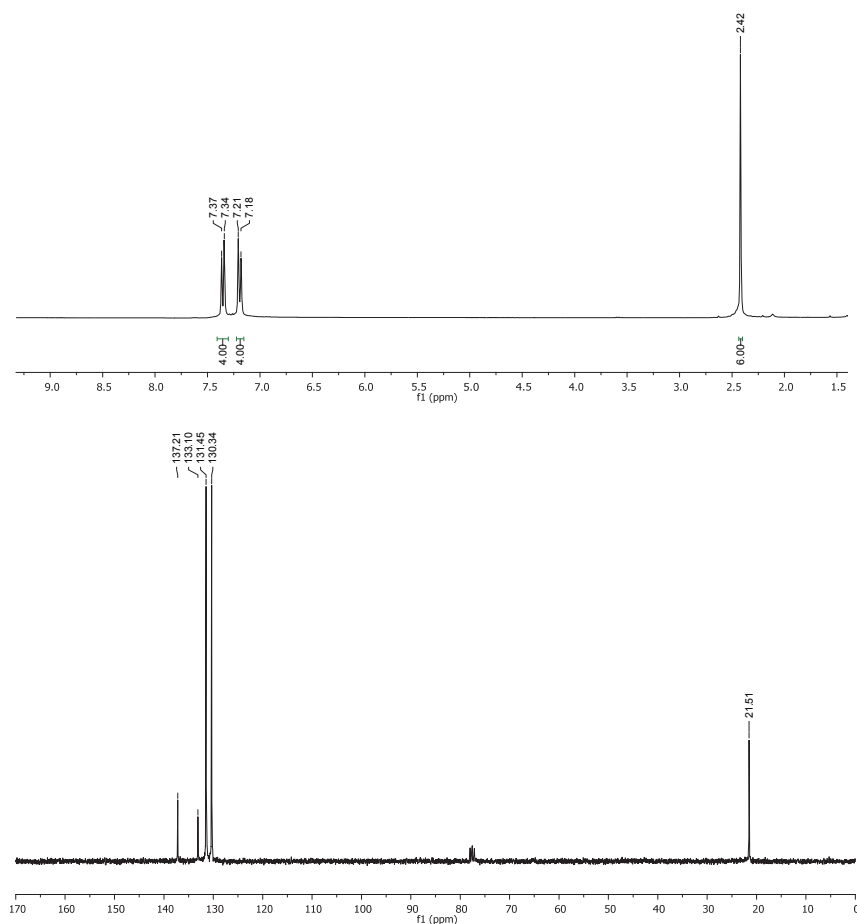
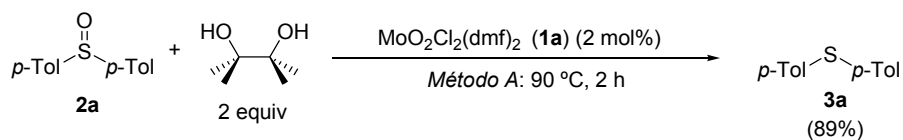
Como conclusión, de los resultados obtenidos en el estudio de las diferentes variables de reacción para la reducción del sulfóxido modelo **2a** con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), dependiendo de si el método de calentamiento es convencional (*Método A*) ó con microondas (*Método B*), se eligieron dos de las condiciones ensayadas:

- *Método A*: pinacol (2 equiv),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2 mol%); 90 °C, 2 h.
- *Método B*: pinacol (2 equiv),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2 mol%), tolueno (1 mL); MW, 120 °C, 10 min.

Cabe destacar que también se ha demostrado que ambos métodos se pueden aplicar a la síntesis multigramo de sulfuros. Así, partiendo de 11.56 g. (50 mmoles) de bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) se obtuvieron 9.53 g de bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**) (89% de rendimiento), al emplear el calentamiento convencional (*Método A*). Utilizando el *Método B*, partiendo de 5.76 gramos (25 mmoles) del sulfóxido **2a**, también se aislaron 5.3 gramos del sulfuro **3a** con alto rendimiento (96%).

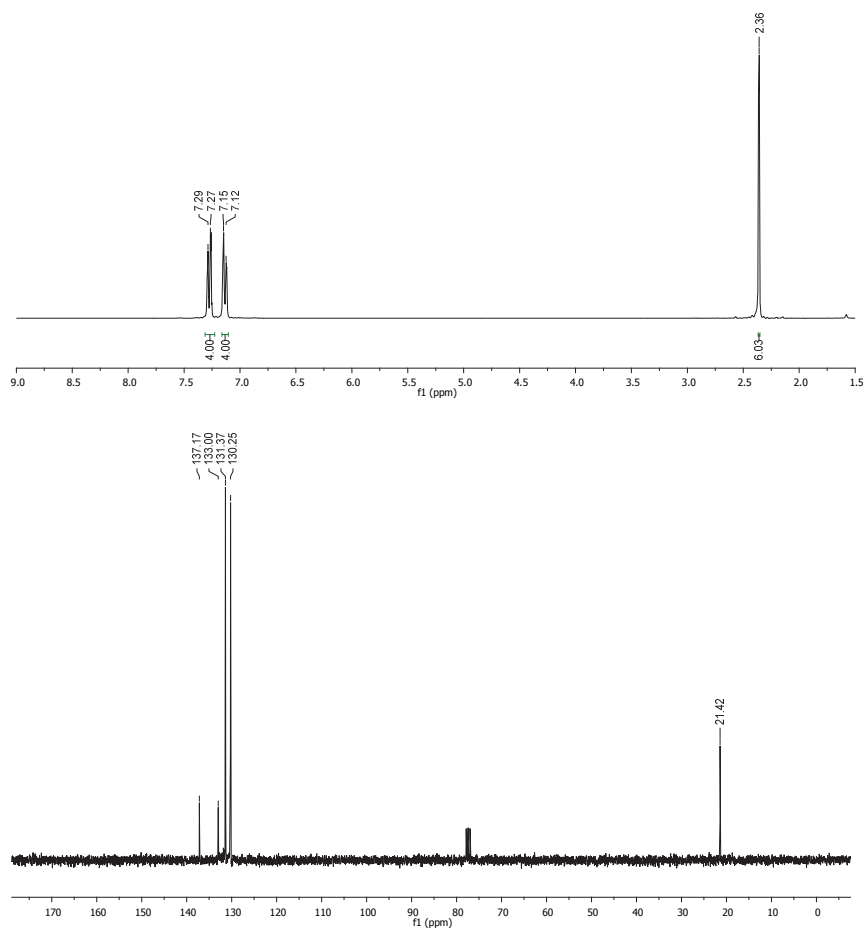
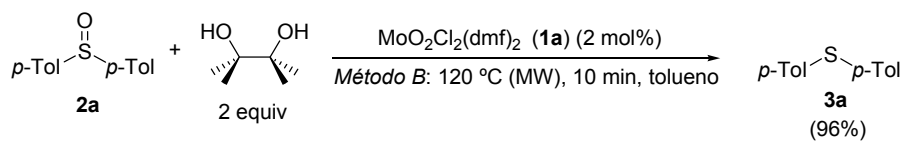
Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los crudos de reacción de ambos ensayos muestran la pureza del sulfuro **3a** obtenido tras adición de agua y una simple extracción con éter (Figuras 1.2-1.3), como consecuencia de la eliminación tanto del catalizador como de los subproductos (agua y acetona) en la fase acuosa de la extracción.

- Método A:



**Figura 1.2.**  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la reacción de **2a** (50 mmoles, *Método A*) con pinacol catalizada por **1a** tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

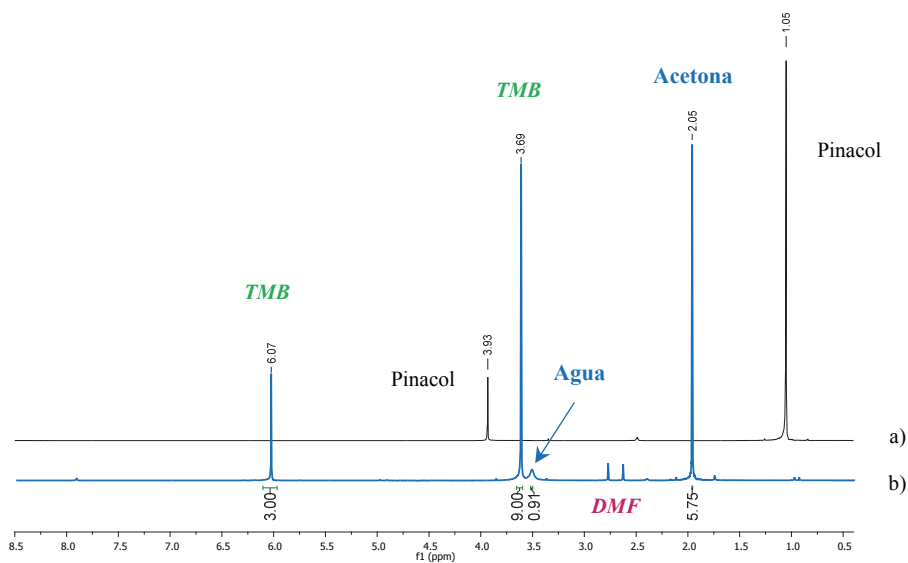
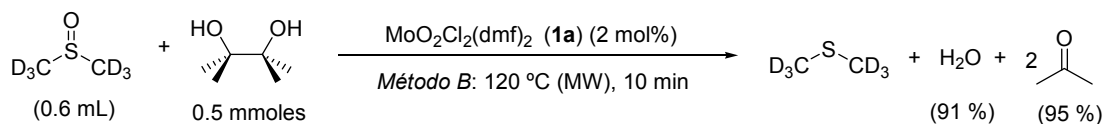
- Método B:



**Figura 1.3.** <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de la reacción de **2a** (25 mmoles, *Método B*) con pinacol catalizada por **1a** tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

La formación de ambos subproductos fue comprobada mediante un experimento realizado en recipiente cerrado bajo radiación microondas y utilizando DMSO-*d*<sub>6</sub> como sulfóxido y disolvente junto con 0.5 mmoles de pinacol y un 2 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**). El análisis detallado de los espectros <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de este ensayo, además de

mostrar la transformación completa del pinacol en agua y acetona (cuantificadas utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno, TMB, como patrón interno), también revela la presencia del producto reducido  $(CD_3)_2S$ , así como de DMF libre procedente del complejo de molibdeno (Figura 1.4).



- a) Pinacol +  $(CD_3)_2SO$  +  $MoO_2Cl_2(dmf)_2$  antes de reacción (Método B)  
 b) Pinacol +  $(CD_3)_2SO$  +  $MoO_2Cl_2(dmf)_2$  después de reacción + 1 mmol TMB (PI)

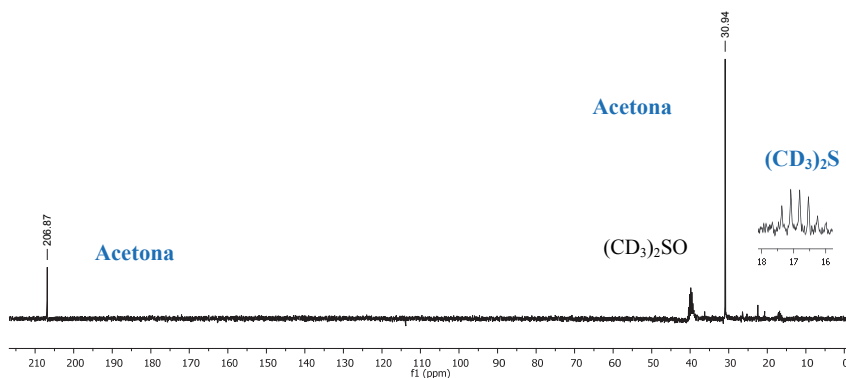


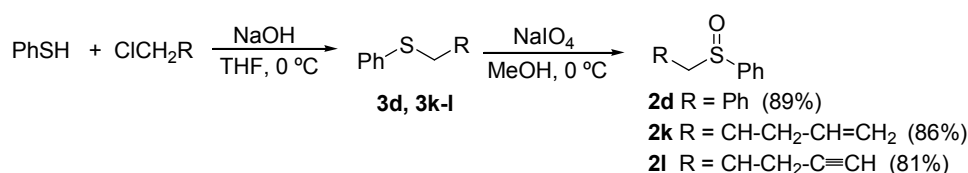
Figura 1.4.  $^1H$ - y  $^{13}C$ -RMN de la reacción de  $(CD_3)_2SO$  con pinacol catalizada por **1a**.

### A.3 Alcance sintético de la reducción de sulfóxidos con pinacol como reductor catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

En vista del excelente resultado obtenido en la reducción del sustrato modelo **2a**, y empleando las condiciones establecidas como óptimas, decidimos ensayar la reacción con otros sulfóxidos para estudiar el alcance y la quimioselectividad del proceso. Para ello se utilizaron una serie de sulfóxidos accesibles comercialmente, **2a-c**, **2g-j**, **2ñ** y **2r** y, de manera complementaria, se prepararon varios sulfóxidos funcionalizados, tales como **2d-f**, **2k-n** y **2o-q**.

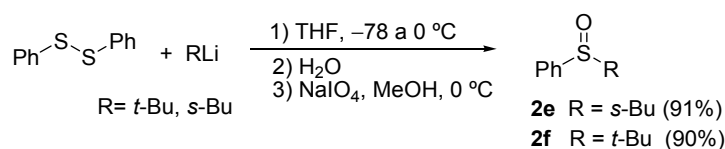
#### A.3.1 Síntesis de sulfóxidos

Los sulfóxidos **2d** y **2k-l** se sintetizaron en dos pasos. En primer lugar, el tratamiento de tiofenol en medio básico con los correspondientes cloruros de bencilo, alilo y propargilo, condujo a la formación de los sulfuros **3d** y **3k-l**.<sup>148</sup> A continuación, las mezclas de reacción fueron tratadas con NaIO<sub>4</sub>, obteniéndose los sulfóxidos deseados **2d** y **2k-l** con buenos rendimientos (Esquema 1.11).<sup>149</sup>



Esquema 1.11

Mediante la reacción de difenidisulfuro con *s*-BuLi ó *t*-BuLi y posterior oxidación con NaIO<sub>4</sub>, se pudo acceder a los correspondientes sulfóxidos **2e** y **2f** (Esquema 1.12).<sup>150</sup>



Esquema 1.12

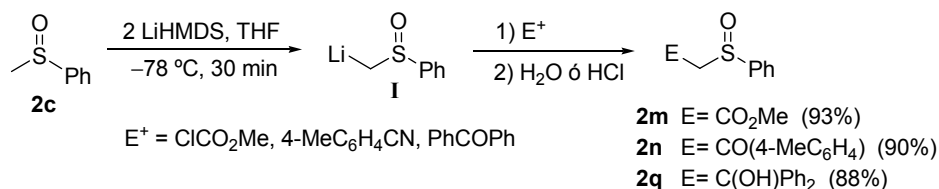
<sup>148</sup> X.P. Gu, I. Ikeda, M. Okahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 667.

<sup>149</sup> N.J. Leonard, C.R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 282.

<sup>150</sup> a) N.C. Cutress, T.B. Grinley, A.R. Katritzky, M. Shome, R.D. Topsom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 268. b) T.E. Boothe, J.L. Greene, P.B. Shevlin; M.R. Willcott III, R.R. Inners, A. Cornelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3874.

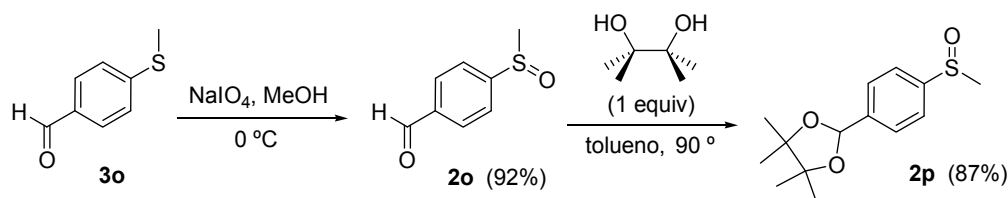


Por otra parte, como se muestra en el Esquema 1.13, los sulfóxidos **2m-n** y **2q** se prepararon mediante reacción del organolítico **I**, generado a partir del fenil-metil sulfóxido (**2c**) con LiHMDS, y con el electrófilo adecuado.<sup>151</sup> Para la obtención de la 4-metilfenil bencenosulfonilmetil cetona (**2n**), la hidrólisis final se realizó con HCl, en lugar de agua.



Esquema 1.13

Por último, se preparó el sulfóxido **2o** por oxidación de **3o** con NaIO<sub>4</sub> en idénticas condiciones a las descritas para la obtención de los sulfóxidos del Esquema 1.12.<sup>152</sup> El sulfóxido **2p**, se obtiene de la reacción del producto anterior (**2o**) con un equivalente de pinacol, produciéndose la acetalización del grupo carbonilo (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

### A.3.2 Desoxigenación de sulfóxidos con pinacol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>

En general, los sulfóxidos **2a-r** se redujeron con los *Métodos A* y *B* (Tablas 1.4 y 1.5), obteniéndose en todos los casos los tioéteres **3a-r** tras extracción con éter, no requiriéndose generalmente purificación posterior alguna.

En primer lugar se ensayó la reducción de los sulfóxidos de diarilo, arilo-alquilo y dialquilo **2a-g**, obteniéndose con elevados rendimientos (79-98%) los correspondientes sulfuros **3a-g** (Tabla 1.4)

<sup>151</sup> P. Metzner, A. Thuillier, *Sulfur Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1994**.

<sup>152</sup> J.N. Lowe, D.A. Fulton, S.H. Chiu, A.M. Elizarov, S.J. Cantrill, S.J. Rowan, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4390.

En la reducción de dibutil sulfóxido (**2g**) mediante calentamiento convencional se observó un rendimiento inferior al resto de sustratos (79%, entrada 7). Sin embargo el rendimiento fue sensiblemente más alto empleando el calentamiento por irradiación con microondas (93%), debido probablemente al menor tiempo de reacción con este *Método B* que suprimió procesos de descomposición y/o formación de subproductos y, por lo tanto, evitó la purificación cromatográfica necesaria cuando se empleó el *Método A*.

**Tabla 1.4.** Reducción de los sulfóxidos **2a-g** a los sulfuros **3a-g** con pinacol catalizada por **1a**.

Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>2a</b>	<i>A</i>		<b>3a</b>	91
			<i>B</i>			98
2		<b>2b</b>	<i>A</i>		<b>3b</b>	89
			<i>B</i>			85
3		<b>2c</b>	<i>A</i>		<b>3c</b>	92
			<i>B</i>			92
4		<b>2d</b>	<i>A</i>		<b>3d</b>	91
			<i>B</i>			90
5		<b>2e</b>	<i>A</i>		<b>3e</b>	90
			<i>B</i>			89
6		<b>2f</b>	<i>A</i>		<b>3f</b>	89
			<i>B</i>			87
7		<b>2g</b>	<i>A</i>		<b>3g</b>	79 <sup>b</sup>
			<i>B</i>			93

<sup>a</sup> Rendimiento referido a los sulfóxidos **2** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Purificación por columna cromatográfica.

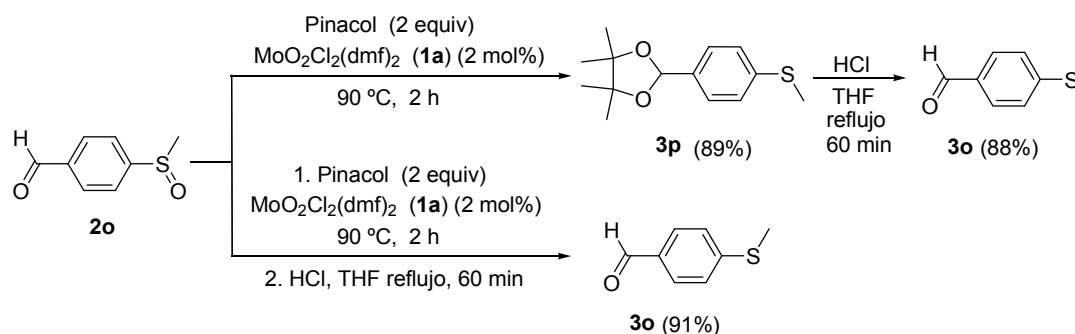
A continuación se evaluó la quimioselectividad de la reacción empleando diferentes sulfóxidos **2h-r**, que presentan grupos funcionales susceptibles a la reducción como son halógenos, enlaces múltiples C=C, grupos ciano, carbonilo, éster ó ácido. Como se puede observar en la Tabla 1.5, la reacción con todos ellos tuvo lugar de manera totalmente selectiva y con rendimientos entre buenos y excelentes.

**Tabla 1.5.** Reducción de los sulfóxidos funcionalizados **2h-ñ** a los sulfuros **3h-ñ**.

Entrada	Sustrato <b>2</b>	Método	Producto <b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>2h</b>	<i>A</i> <i>B</i>	<b>3h</b>	99 <sup>b</sup> 91
2	<b>2i</b>	<i>A</i> <i>B</i>	<b>3i</b>	91 91
3	<b>2j</b>	<i>A</i> <i>B</i>	<b>3j</b>	83 90
4	<b>2k</b>	<i>A</i>	<b>3k</b>	82
5	<b>2l</b>	<i>A</i>	<b>3l</b>	91
6	<b>2m</b>	<i>A</i>	<b>3m</b>	79
7	<b>2n</b>	<i>A</i>	<b>3n</b>	78
8	<b>2ñ</b>	<i>A</i> <i>B</i>	<b>3ñ</b>	90 <sup>c,d</sup> 85

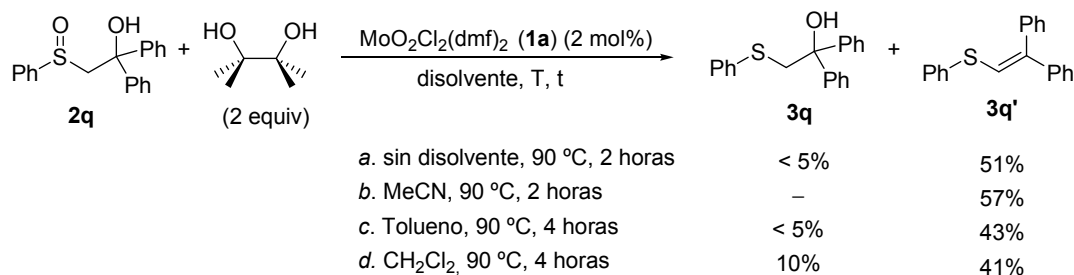
<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los sulfóxidos **2** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Reacción llevada a cabo con 4 equivalentes de pinacol. <sup>c</sup> Purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> Reacción llevada a cabo con 1 mL de MeCN.

En la reducción del sulfóxido **2o**, que presenta un grupo aldehído en su estructura, de manera simultánea a la reducción se produjo la acetalización del grupo carbonilo, obteniéndose así el sulfuro **3p** con una conversión del 100% y un rendimiento del 89% (Esquema 15). Sin embargo, mediante hidrólisis ácida del sulfuro **3p**, tanto partiendo desde él aislado, como de la mezcla de reducción con pinacol desde el sulfóxido **2o**, se obtuvo el sulfuro **3o** con quimioselectividad completa y alto rendimiento (Esquema 1.15).



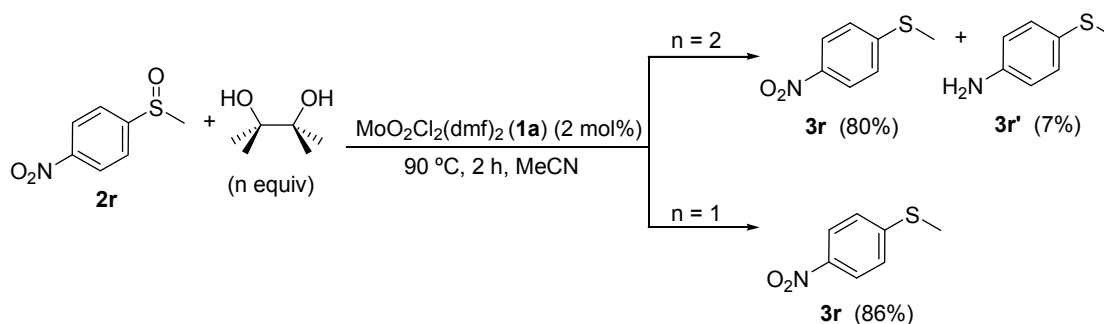
Esquema 1.15

En el caso del sulfóxido **2q**, que presenta un grupo hidroxilo en posición  $\beta$  al sulfóxido, se observó la formación mayoritaria del sulfuro 2,2-difenil-1-feniltioeteno (**3q'**) como consecuencia de la reducción y subsiguiente deshidratación del sustrato de partida (Esquema 1.16). En ausencia de disolvente, este compuesto se aisló con un rendimiento moderado, aunque también se detectó una pequeña cantidad (<5%) del producto **3q**. Para asegurar la completa homogeneidad del medio de reacción, y comprobar si esto tenía alguna influencia en la selectividad del proceso, se realizó un ensayo empleando MeCN como disolvente. Como resultado se observó la formación selectiva producto deshidratado, sin apreciarse trazas del sulfuro **3q**. Este disolvente polar, parece favorecer la eliminación de  $\text{H}_2\text{O}$ , por lo que para intentar evitar esta reacción pensamos en utilizar tolueno ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Sin embargo, ninguno de los dos disolventes evitó la reacción de deshidratación obteniéndose de manera mayoritaria el mismo sulfuro deshidratado **3q'**, aunque en el caso del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tras 4 horas de reacción y purificación por columna, se pudo aislar con un 10% de rendimiento el sulfuro esperado **3q**.



Esquema 1.16

Finalmente, la reacción del 4-nitrofenilmetilsulfóxido (**2r**) bajo las condiciones del *Método A* condujo a la formación del sulfuro **3r** esperado, junto con una pequeña cantidad (7%) de 4-aminofenilmetil sulfuro (**3r'**) como producto secundario, resultado de la reducción simultánea del grupo nitro. Al disminuir el número de equivalentes de pinacol a uno, en las mismas condiciones de reacción, se logró la reducción quimioselectiva del sulfóxido, obteniéndose exclusivamente el sulfuro **3r** con un 86% de rendimiento (Esquema 1.17).



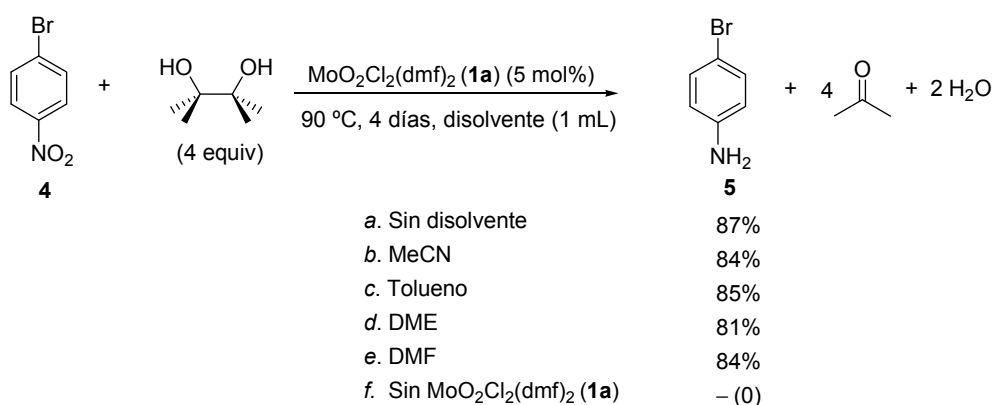
Esquema 1.17

Estos resultados fueron muy relevantes, ya que suponían la posibilidad de reducir compuestos nitroaromáticos a las correspondientes aminas, empleando también el pinacol como reductor estequiométrico y complejos de dioxomolibdeno(VI) como catalizadores.

Los compuestos nitroaromáticos son precursores de amidas, anilinas funcionalizadas y heterociclos nitrogenados importantes en Síntesis Orgánica. Normalmente son reducidos mediante reacciones de hidrogenación, redox, y transferencia de hidruro para formar las correspondientes anilinas. Sin embargo, dichos métodos tienen bastantes limitaciones en la quimioselectividad con otros grupos funcionales y, en ocasiones, requieren reductores

estequiométricos medioambientalmente perjudiciales.<sup>153,154,155</sup> Es interesante destacar que no se ha encontrado ninguna referencia en la literatura, previa a la realización de este estudio, sobre la reducción del grupo nitro con alcoholes utilizando cantidades catalíticas o estequiométricas de complejos de oxomolibdeno.

Tomando el experimento recogido en el Esquema 1.17 como base, decidimos ensayar la posibilidad de emplear el sistema catalítico pinacol/ $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  para la reducción completa de un nitrocompuesto. Para ello se eligió como sustrato modelo el 4-bromonitrobenceno (**4**), el cual se trató en las mismas condiciones de reacción que habíamos optimizado previamente (*Método A*), pero incrementando la cantidad de reductor a 4 equivalentes y el catalizador al 5 mol%. El producto esperado de reducción, la 4-bromoanilina (**5**), se aisló con un rendimiento del 87%, identificándose como únicos subproductos agua y acetona. Sin embargo, fueron necesarios 4 días para conseguir la conversión completa, incluso empleando disolventes tales como MeCN, tolueno, DME, y DMF (Esquema 1.18). Además, también se comprobó que sin la adición de catalizador **1a**, no se producía la reducción del grupo nitro en cualquiera de las condiciones ensayadas y que, a temperaturas inferiores, la conversión a la anilina **5** no era completa en ningún caso.



Esquema 1.18

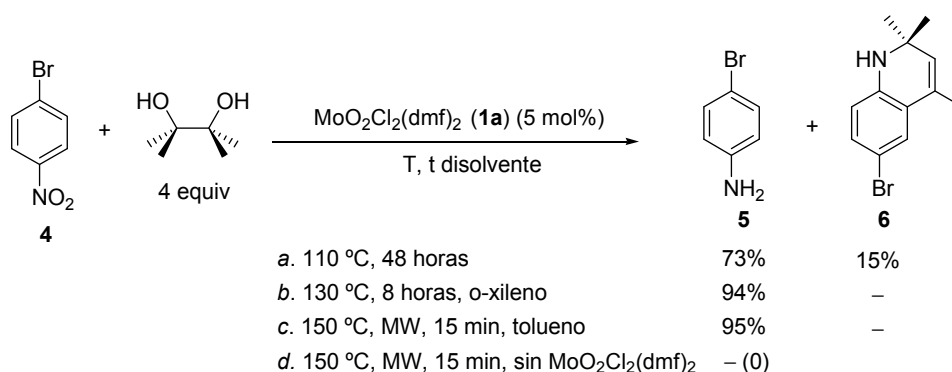
<sup>153</sup> a) D. Sawant, R. Kumas, P.R. Maulik, B. Kundu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1525. b) F.P. Tsui, T.M. Vogel, G. Zon, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 761.

<sup>154</sup> G. Wienhçfer, I. Sorribes, A. Boddien, F. Westerhaus, K. Junge, H. Junge, R. Llusar, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875.

<sup>155</sup> N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.

Para intentar acortar el tiempo de reacción decidimos elevar la temperatura a 110 °C, observándose a las 48 horas de reacción un 73% de 4-bromoanilina (**5**) junto con una pequeña cantidad (15%) de un nuevo producto, la dihidroquinolina (**6**), derivado de la condensación de la anilina con la acetona formada como subproducto de esta reacción. Sin embargo, con el empleo de *o*-xileno como disolvente a 130 °C durante 8 horas, se obtuvo la anilina **5** sin la formación del producto bicíclico **6** (Esquema 1.19).

Además, entre otros experimentos realizados, cabe reseñar que al utilizar el calentamiento con microondas, y con tolueno como disolvente, a 150 °C se consiguió aislar la anilina **5** con un rendimiento del 95% como único producto, a la par que se redujo el tiempo de reacción a 15 minutos. Por el contrario, en ausencia del catalizador **1a**, de nuevo se comprobó que no tenía lugar la reacción de reducción (Esquema 1.19).



**Esquema 1.19**

Estos experimentos demuestran que el pinacol, en combinación con catalizadores de dioxomolibdeno(VI), es capaz de reducir compuestos nitroaromáticos de manera eficiente y selectiva.

Actualmente, en nuestro grupo de investigación se está estudiando la generalización de este nuevo e interesante proceso de reducción de compuestos nitroaromáticos con pinacol para la obtención de anilinas, así como la preparación de otros heterociclos nitrogenados.

#### A.4 Estudio de la reactividad de complejos de dioxomolibdeno(VI) con pinacol

En nuestro grupo de investigación se habían propuesto y descrito diferentes ciclos catalíticos para explicar los procesos de transferencia de átomos de oxígeno, principalmente entre sulfóxidos y *N*-óxidos con  $P(\text{OPh})_3$  (véase *Antecedentes Bibliográficos Generales*, Esquemas A.28 y A.43), a través de la reacción catalítica con especies de dioxomolibdeno(VI), generándose especies reducidas de monoxomolibdeno(IV), que en algunos casos podían experimentar procesos de comproporción para generar especies dinucleares de  $\mu_2$ -oxo-bis[oxomolibdeno(V)].<sup>62,78</sup>

Con el fin de esclarecer el mecanismo de reacción implicado en la desoxigenación de sulfóxidos con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), llevamos a cabo una serie de pruebas, con el objetivo de aislar alguna de las posibles especies implicadas en este proceso de transferencia de átomos de oxígeno, y poder proponer así mecanismos que expliquen las transformaciones estudiadas en este apartado.

##### A.4.1 Reacción de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (**1a**) con pinacol

En primer lugar, se procedió a analizar la reacción de 1 mmol del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) en presencia de 4 equivalentes de pinacol, utilizando acetonitrilo como disolvente y calentando a reflujo durante 8 horas. Inicialmente, la disolución de los reactivos junto con el complejo de dioxomolibdeno(VI) **1a** era incolora. Durante el transcurso, y al término de la reacción, fue evidente la presencia de especies de molibdeno reducidas, ya que la coloración de la disolución resultante era marrón, hecho que estaría de acuerdo con la presencia de especies de monoxomolibdeno(IV). Por último, cuando se adicionó 1 mmol de DMSO no se apreciaron nuevos cambios en el color de la disolución.

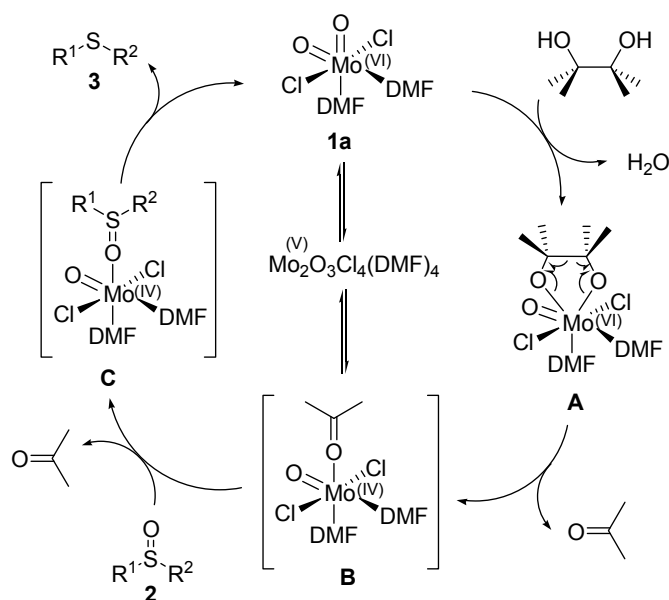
La mayoría de los productos aislados no se pudieron caracterizar adecuadamente ya que podrían corresponderse con mezclas del complejo inicial,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**), y especies reducidas de molibdeno(V), seguramente del tipo  $\text{Mo}_2\text{O}_3\text{Cl}_4(\text{dmf})_4$ , ya caracterizado en nuestro grupo de investigación en procesos similares.<sup>62</sup>

El hecho de recuperar de estas reacciones, aunque sólo en parte, el complejo inicial **1a**, estaría de acuerdo con la propuesta de un ciclo catalítico según el cual, inicialmente el complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) reaccionaría con una molécula de pinacol, dando lugar a la especie intermedia  $\text{MoO}(\text{pinacolato})\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**A**), y a la generación de una molécula de



agua. Esta propuesta estaría avalada por los procesos de condensación ya descritos, que tienen lugar bajo condiciones suaves de reacción, entre uno de los ligandos oxo del complejo de dioxomolibdeno(VI) y dos átomos de hidrógeno de numerosos compuestos próticos, en nuestro caso el pinacol, dando lugar a la generación de una molécula de agua (Esquema 1.20).<sup>156</sup>

Posteriormente, la oxidación del ligando pinacolato por parte del centro metálico de molibdeno(VI) de este intermedio **A**, conduciría a la formación de una especie de monoxomolibdeno(IV), tal como  $\text{MoOCl}_2(\text{dmf})_2(\text{Me}_2\text{CO})$  (**B**). La molécula de acetona débilmente coordinada al centro metálico de esta especie, sería desplazada inmediatamente por el sulfóxido (**2**) añadido a la disolución, lo que daría lugar al aducto  $\text{MoOCl}_2(\text{dmf})_2(\text{R}^1\text{SOR}^2)$  (**C**), que a su vez regeneraría rápidamente el catalizador inicial  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) con la correspondiente liberación del sulfuro (**3**) (Esquema 1.20).



Esquema 1.20

<sup>156</sup> a) C.G. Young, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, (Eds. J.A. McClverty, T.J. Meyer), Pergamon Amsterdam, **2004**, 4, 415. b) S. Bristow, J. Enemark, C.D. Garner, M. Minelli, G.A. Morris, R.B. Ortega, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 4070.

Este ciclo catalítico estaría de acuerdo con los resultados obtenidos de nuestros primeros ensayos, ya que aunque no se ha conseguido caracterizar selectivamente alguna de las especies implicadas, en los estudios por espectroscopía IR de los sólidos obtenidos, se observa la recuperación del catalizador inicial  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) mezclado con distintas proporciones de complejos dinucleares de oxomolibdeno(V), del tipo  $\text{Mo}_2\text{O}_3\text{Cl}_4(\text{dmf})_4$ . Todo ello estaría acorde con la fuerte tendencia que presentan los complejos de oxomolibdeno(IV) a comproporcionar con especies de dioxomolibdeno(VI) generando especies dinucleares de oxomolibdeno(V), proceso que sólo estaría inhibido por la presencia de ligandos voluminosos que impedirían la formación de estas especies dinucleares  $\mu_2$ -oxo-bis[oxomolibdeno(V)].<sup>62</sup>

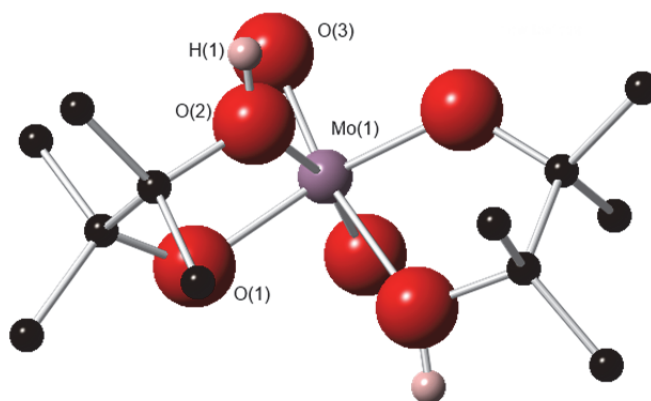
#### A.4.2 Reacción de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ (**1b**) con pinacol

En segundo lugar, procedimos a estudiar la reactividad que presenta el complejo de dioxomolibdeno  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) con pinacol, pensando que con este complejo nos aproximamos más fielmente a una situación como la que ocurre en el proceso catalítico implicado en la reducción de sulfóxidos, pero en este caso sin más DMSO que el que está coordinado al complejo de dioxomolibdeno(VI).

Cuando se hace reaccionar 1 mmol del complejo **1b**, disuelto en 10 mL de MeCN, con 5 equivalentes de pinacol, la disolución cambia rápidamente del incoloro al amarillo. Tras dejar reaccionar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, la disolución adquiere una coloración marrón, como la observada anteriormente, indicativa de la presencia de especies monoxomolibdeno(IV).

De esta disolución se consiguió aislar, tras la adición de éter, un sólido blanco. El análisis del espectro  $^1\text{H}$ -RMN de este sólido, muestra las señales correspondientes a los metilos del pinacol desplazadas respecto a las de la molécula libre, lo que podría indicar que el pinacol se encuentra coordinado al centro metálico. El análisis por espectroscopía IR pone en evidencia que se trata de una especie mononuclear de dioxomolibdeno(VI), ya que lo más destacable de estos complejos es la presencia de dos bandas en la región comprendida entre  $900\text{-}955\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuyen a la vibración de tensión  $\text{Mo}=\text{O}$  simétrica y asimétrica de la agrupación  $\text{cis-}\{\text{MoO}_2\}^{2+}$  que han sido observadas para este sólido.

Además, por lenta evaporación de una disolución del complejo en MeCN/Et<sub>2</sub>O, se consiguió un monocristal apto para su caracterización por difracción de rayos X.<sup>157</sup> La estructura molecular del complejo obtenido, MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub> (**1j**), se muestra en la Figura 1.5. En la Tabla 1.6 aparecen recogidas las distancias (Å) y los ángulos de enlace más significativos, mientras que los valores de las desviaciones estándar se encuentran entre paréntesis.



**Figura 1.5.** Estructura molecular del complejo MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub> (**1j**).

**Tabla 1.6.** Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes de MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub> (**1j**).

Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Mo(1)-O(3)	1.709(2)	O(3)-Mo(1)-O(3)#1	105.89(18)
Mo(1)-O(3)#1	1.709(2)	O(3)-Mo(1)-O(1)#1	104.37(11)
Mo(1)-O(1)#1	1.913(3)	O(3)#1-Mo(1)-O(1)#1	94.39(10)
Mo(1)-O(1)	1.913(3)	O(3)-Mo(1)-O(1)	94.39(10)
Mo(1)-O(2)	2.316(3)	O(3)#1-Mo(1)-O(1)	104.37(11)
Mo(1)-O(2)#1	2.316(3)	O(1)#1-Mo(1)-O(1)	148.75(15)

Como es habitual, el molibdeno presenta un entorno de coordinación pseudo-octaédrico. La disposición de los ligandos alrededor del metal en las especies de dioxomolibdeno deriva de la tendencia de los grupos oxo a compartir el menor número de

<sup>157</sup> G.M. Sheldrick, SHELXTL program system versión 6.1, 2002, Göttingen, Alemania.

orbitales *p* y *d* del metal *y*, por tanto, a colocarse mutuamente en *cis*-, situación que obliga a los ligandos  $\pi$ -dadores más débiles a situarse en *trans*- con respecto a los ligandos oxo. Así, cabe destacar que los átomos de oxígeno, de los grupos hidroxilo, de las dos moléculas de pinacol monodesprotonado que actúa como ligando monoaniónico bidentado, se colocan en una disposición *trans*- respecto a los enlaces Mo=O. Además, el complejo tiene un eje de simetría  $C_2$  que se encuentra en la bisectriz del ángulo O=Mo=O.

Como se puede ver en la Tabla 1.6, las longitudes de enlace de las parejas Mo=O, Mo-O(pinacolato) y Mo-OH(pinacolato) son iguales dos a dos, siendo más cortas, como era de esperar, las distancias referidas a la entidad Mo=O, seguidas del enlace sencillo con el oxígeno no protonado del pinacolato. Además, los ángulos hacen referencia a la agrupación *cis*-{MoO<sub>2</sub>}<sup>2+</sup> (104.3° y 105.89°), y los ligandos en disposición *trans*-, se encuentran dentro del rango habitualmente encontrado para este tipo de compuestos de dioxomolibdeno(VI).<sup>35</sup>

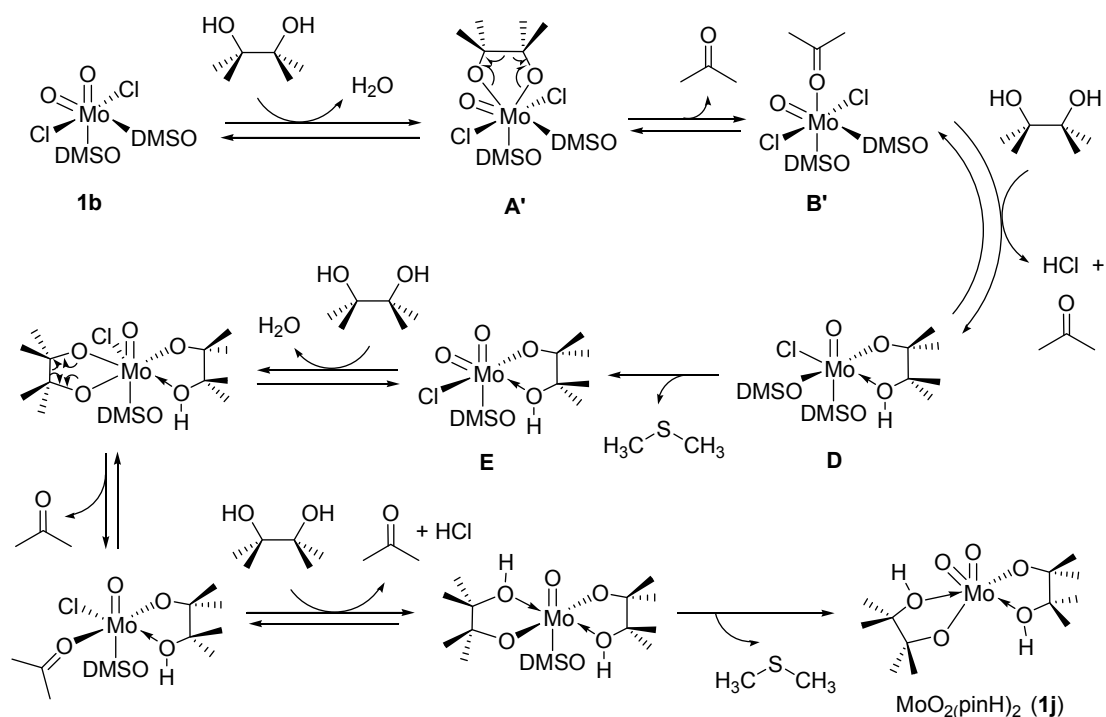
Para finalizar el estudio de reactividad de este complejo de dioxomolibdeno, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) con pinacol, realizamos un experimento monitorizado por <sup>1</sup>H-RMN de la reacción entre 1 equivalente de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) y 5 equivalentes de pinacol en CD<sub>3</sub>CN. Los espectros <sup>1</sup>H-RMN del seguimiento de la reacción mostraron cómo la intensidad de las señales de los metilos del dimetilsulfóxido iba disminuyendo, mientras que las señales correspondientes a los metilos de la molécula de acetona producto de la ruptura del pinacol aparecían e iban aumentando en intensidad. Este mismo resultado ya fue observado anteriormente, en la reacción descrita en la Figura 1.4, con el catalizador MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) para la cuantificación de acetona como producto de la reacción con DMSO-*d*<sub>6</sub> y pinacol.

De este experimento se puede concluir, que cada mol del complejo MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) es capaz de oxidar dos moles de pinacol, liberando el correspondiente dimetilsulfuro con la consecuente formación de cuatro moléculas de acetona y dos de agua. Una propuesta de este mecanismo de reacción implicado en la formación del complejo MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub> (**1j**) se muestra en el Esquema 1.21.

Este mecanismo constaría de una serie de equilibrios en los que el molibdeno pasaría por entornos de coordinación diferentes y estados de oxidación (VI) y (IV) similares al ciclo catalítico propuesto anteriormente (Esquema 1.20), salvo que en este caso la molécula de acetona del complejo **B'**, sería desplazada por el pinacol presente en el medio de reacción, dando lugar al complejo **D**. El sulfóxido coordinado de este monoxocomplejo **D** serviría

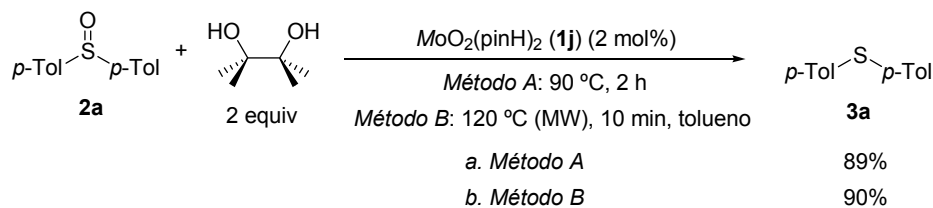
para generar una especie de dioxomolibdeno(VI),  $\text{MoO}_2\text{Cl}(\text{DMSO})(\text{pinH})$  (**E**), que volvería a reaccionar con el pinacol, dando lugar sucesivamente a la oxidación del pinacol liberando acetona y a la reducción del sulfóxido a dimetilsulfuro.

Una vez consumido el DMSO presente en el complejo y habiendo en el medio la cantidad suficiente de pinacol, se aislaría fácilmente el bis(pinacolato) de dioxomolibdeno(VI),  $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$  (**1j**).



Esquema 1.21

Por último comprobamos que este complejo **1j** seguía siendo catalíticamente activo en la reducción de sulfóxidos (**2**) a los correspondientes sulfuros (**3**) empleando pinacol, con los dos métodos establecidos en esta sección, en los dos casos obteniéndose altos rendimientos (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

#### A.4.3 Reacción de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (**1a**) con pinacol en presencia de DMSO

En vista de los resultados anteriores, y con la finalidad de intentar aproximarnos aún más a la situación del proceso catalítico, decidimos llevar a cabo una reacción utilizando  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) como complejo inicial, en presencia de 5 equivalentes de pinacol, haciéndolo reaccionar en MeCN a reflujo durante 2 horas. De ésta forma obtuvimos una disolución oscura a la que añadimos 12 equivalentes de DMSO con el fin de garantizar que las especies presentes al final de esta reacción fueran del tipo dioxomolibdeno(VI).

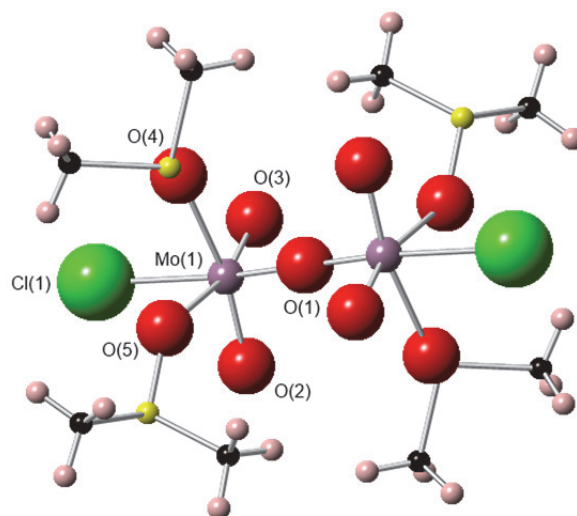
Tras dejar reaccionar la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente se consiguió aislar un sólido blanco que se pudo separar y caracterizar por las técnicas habituales. Como esta reacción de reoxidación del molibdeno con DMSO resultó muy lenta en estas condiciones decidimos, tras añadir el DMSO a la mezcla de reacción, continuar con reflujo de acetonitrilo durante hora y media. De esta forma conseguimos aislar, de nuevo, un sólido blanco cuyos análisis coincidieron con los del primer sólido aislado.

De la caracterización por espectroscopía IR de estos sólidos, se evidenció una banda a  $794 \text{ cm}^{-1}$  asignable a la vibración de tensión asimétrica  $\nu(\text{Mo-O}_{\text{puente}}-\text{Mo})$  y dos bandas a  $900$  y  $945 \text{ cm}^{-1}$ , asignables a la vibración de tensión  $\text{Mo}=\text{O}$ , simétrica y asimétrica, de la agrupación *cis*-dioxomolibdeno(VI). Además, el estudio del espectro  $^1\text{H-RMN}$  realizado mostró únicamente las señales correspondientes al DMSO coordinado al centro metálico.

Por lenta evaporación de una disolución del complejo en dietiléter conseguimos cristales de calidad suficiente para ser resueltos por Difracción de Rayos X (Figura 1.6, Tabla 1.7) cuya fórmula molecular se corresponde con  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$  (**1k**).

Especies dinucleares con la agrupación  $\{\text{Mo}_2\text{O}_5\}^{2+}$ , y un único oxígeno puente, son conocidas desde hace tiempo, aunque la mayoría de los métodos de preparación de estos complejos dinucleares de molibdeno(VI) son fortuitas, por lo que posiblemente estos

complejos pueden ser precursores útiles para la síntesis de complejos dinucleares  $\mu_2$ -oxo-bis[dioxomolibdeno(VI)].<sup>62</sup>



**Figura 1.6.** Estructura molecular de  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$  (**1k**).

El complejo caracterizado se corresponde con una especie dinuclear de dioxomolibdeno(VI) con un oxígeno puente que posee un eje de simetría  $C_2$ . Está compuesto por dos centros de molibdeno cada uno de ellos con un entorno de coordinación pseudooctaédrico. Los ligandos oxo en cada átomo de molibdeno se disponen mutuamente en *cis*- entre sí, y en *cis*- al oxígeno puente, situándose los dimetilsulfóxidos en *trans*- respecto a los ligandos oxo. La quinta posición de coordinación del molibdeno la ocupa un ligando cloro y la sexta el oxígeno puente que enlaza los dos centros metálicos, situado en posición *trans*- al átomo de cloro.

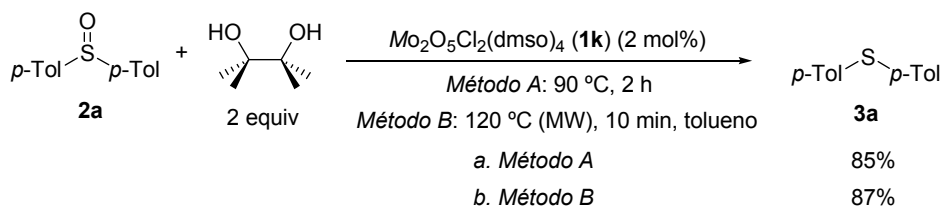
Como era de esperar las distancias de enlace correspondientes al  $\text{Mo}=\text{O}$  del complejo asilado,  $\text{Mo}(1)\text{-O}(2)$ ,  $\text{Mo}(1)\text{-O}(3)$  son más cortas que las  $\text{Mo-O}_{\text{DMSO}}$ ,  $\text{Mo}(1)\text{-O}(4)$ , ( $\text{Mo}(1)\text{-O}(5)$ ) y entran dentro del rango esperado para este tipo de complejos.<sup>65</sup> Además, las distancias de enlace correspondientes a los ligandos idénticos sobre cada centro metálico son muy similares (si tenemos en cuenta el valor de la desviación estándar) y la distancia del oxígeno puente a cada uno de los centros de molibdeno es la misma (Tabla 1.7).

**Tabla 1.7.** Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace más relevantes de Mo<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>(dms<sub>o</sub>)<sub>4</sub>(**1k**).

Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Mo(1)-O(3)	1.672(3)	Mo(1)-O(1)-Mo(1)#1	180.000(15)
Mo(1)-O(2)	1.701(3)	O(3)-Mo(1)-O(2)	104.05(16)
Mo(1)-O(1)	1.867(4)	O(3)-Mo(1)-O(1)	101.93(16)
Mo(1)-O(4)	2.220(3)	O(2)-Mo(1)-O(1)	98.98(12)
Mo(1)-O(5)	2.264(3)	O(3)-Mo(1)-O(4)	88.85(13)
O(1)-Mo(1)#1	1.867(4)	O(2)-Mo(1)-O(4)	166.14(14)
Mo(1)-Cl(1)	2.420(13)	O(1)-Mo(1)-O(4)	82.98(8)
O(4)-S(1)	1.521(3)	O(4)-Mo(1)-O(5)	76.87(9)
S(1)-C(2)	1.768(5)	O(2)-Mo(1)-Cl(1)	92.24(13)
S(2)-C(3)	1.768(6)	O(1)-Mo(1)-Cl(1)	159.03(4)
S(2)-C(4)	1.759(5)	O(4)-Mo(1)-Cl(1)	82.02(9)

En cuanto a los ángulos de enlace, la desviación de la geometría octaédrica para cada centro metálico, es debida a la diferente naturaleza de los ligandos en torno a cada átomo de molibdeno, siendo lo más destacable que el ángulo molibdeno-oxígeno puente-molibdeno es de 180°, superior al rango habitualmente encontrado para estos complejos de dioxomolibdeno(VI) dinucleares (Tabla 1.7).<sup>158</sup>

Para finalizar el estudio de reactividad, al igual que habíamos comprobado con la especie caracterizada, MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub> (**1j**), llevamos a cabo la reacción equivalente, de reducción del sulfóxido **2a** con pinacol, en este caso empleando como catalizador la nueva especie de dioxomolibdeno dinuclear aislada, Mo<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>(dms<sub>o</sub>)<sub>4</sub> (**1k**). Comprobamos que este nuevo complejo seguía siendo catalíticamente activo, obteniéndose el correspondiente sulfuro (**3a**) con alto rendimiento (Esquema 1.23).



**Esquema 1.23**

<sup>158</sup> W.A. Nugent, J.M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*; Wiley: New York, **1988**.



## **B. Etilenglicol e Isopropanol como nuevos agentes reductores de sulfóxidos**

Continuando con nuestra línea de investigación centrada en el desarrollo de nuevas metodologías catalíticas sostenibles para la transferencia de átomos de oxígeno, nos fijamos como siguiente objetivo explorar otros alcoholes, tales como etilenglicol (1,2-etanodiol) e isopropanol (2-propanol) como potenciales aceptores de oxígeno en la reducción de sulfóxidos catalizada por complejos de Mo(VI). Estos alcoholes presentan una amplia disponibilidad, tanto de origen petrolífero como de materias primas naturales, lo que los hace muy interesantes desde el punto de vista de la sostenibilidad medioambiental.

Tanto el etilenglicol como el isopropanol son líquidos transparentes de baja viscosidad, fácilmente inflamables, y muy miscibles en agua o disolventes polares. A diferencia del pinacol, que es sólido a temperatura ambiente, estos dos alcoholes tienen bajos puntos de fusión,  $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el etilenglicol y  $-88\text{ }^{\circ}\text{C}$  para el isopropanol. Sin embargo, ambos difieren en su punto de ebullición, ya que el etilenglicol es poco volátil con un alto punto de ebullición de  $197\text{ }^{\circ}\text{C}$ , al contrario que el isopropanol cuya temperatura de ebullición se alcanza a los  $82\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

En comparación con el pinacol, el etilenglicol e isopropanol son reactivos mucho más económicos,<sup>159</sup> y aunque los tres alcoholes no están considerados como tóxicos, peligrosos, ni mutagénicos, si comparamos la información toxicológica específica de estos dos alcoholes (etilenglicol,  $DL_{50,oral} = 4700\text{ mg/Kg}$ , isopropanol,  $DL_{50,oral} = 5200\text{ mg/Kg}$ ) en caso de exposición prolongada, el pinacol presenta un mayor índice de peligrosidad ( $DL_{50,oral} = 3200\text{ mg/Kg}$ ).<sup>160</sup> Además, cabe señalar que comparando el valor límite ambiental (TLV)<sup>161</sup> de los tres alcoholes, el etilenglicol y el isopropanol, son los que presentan menores concentraciones ecotoxicológicas, susceptibles de provocar efectos nocivos tanto en la salud, como en la eliminación de residuos respecto al medioambiente.

A partir de los resultados que habíamos obtenido usando pinacol, consideramos que estos dos alcoholes podrían ser potenciales agentes reductores, en procesos orgánicos como la reducción de sulfóxidos, siendo además medioambientalmente más sostenibles que el pinacol.

---

<sup>159</sup> Pinacol: 11.6 €/g; Etilenglicol: 0.06 €/g; Isopropanol: 0.039 €/g (Calidad ACS, *Sigma-Aldrich*).

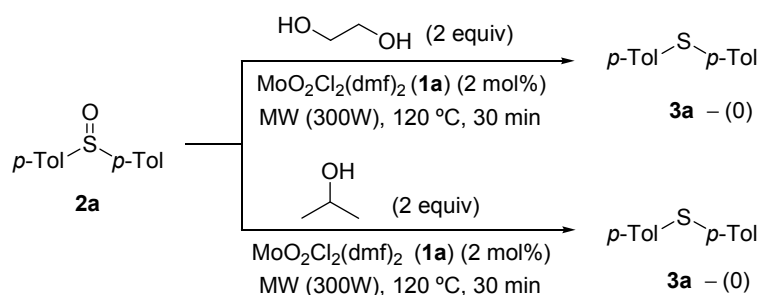
<sup>160</sup> Ficha de seguridad: [www.insht.es](http://www.insht.es)

<sup>161</sup> TLV-TWA® pinacol: 100 ppm TLV-TWA® Etilenglicol: 200 ppm, TLV-TWA® Isopropanol 400 ppm, (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*).

## B.1 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

### B.1.1 Empleo de microondas para el estudio de las condiciones de reacción

Para comprobar si tanto el etilenglicol como el isopropanol podrían ser empleados como nuevos reductores estequiométricos en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI), se realizó un ensayo preliminar en las mismas condiciones de reacción que las previamente utilizadas con pinacol bajo irradiación por microondas (véase *Método B*, Apartado A.2.3). Así, se trató el bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) con dos equivalentes de etilenglicol o bien dos equivalentes de isopropanol como aceptores de oxígeno, en presencia de un 2 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) como catalizador, a 120 °C (MW, 300W) durante 10 minutos. No se observó conversión alguna al bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**) con ninguno de los dos alcoholes utilizados, incluso prolongando el tiempo de reacción a 30 minutos en las mismas condiciones (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

En estos experimentos iniciales se detectó un exceso de presión en el equipo microondas, en algunos casos superando la máxima soportada por el equipo, lo que produjo fluctuaciones en las temperaturas alcanzadas. Para solventar estas oscilaciones, producidas probablemente por la alta actividad que muestran los alcoholes a la radiación microondas (que ya habíamos observado con pinacol en ciertas condiciones), decidimos reducir la cantidad de alcohol a 1.1 equivalentes y añadir 1 mL de tolueno como disolvente, para intentar garantizar la homogeneidad y reproducibilidad de los experimentos (Tabla 1.8, entradas 1 y 2). Con estas condiciones tampoco se observó conversión alguna al sulfuro **3a**, pero la fluctuación de presión y temperatura desapareció, pudiéndose determinar inequívocamente la temperatura, presión y tiempo de reacción en los recipientes.

**Tabla 1.8.** Estudio de las condiciones de reacción en la desoxigenación de **2a** con etilenglicol e isopropanol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI).

Entrada	Alcohol	[Mo] (mol%)	Disolvente	T (°C)	t (min)	Conversión (%) <sup>a</sup>
1	Etilenglicol	<b>1a</b> (2)	Tolueno	120	30	0
2	Isopropanol	<b>1a</b> (2)	Tolueno	120	30	0
3	Etilenglicol	<b>1a</b> (2)	Mesitileno	170	10	20
4	Isopropanol	<b>1a</b> (5)	Mesitileno	170	10	65
5	Etilenglicol	<b>1a</b> (5)	Mesitileno	170	20	50
6	Isopropanol	<b>1a</b> (5)	Mesitileno	170	20	75
7	Etilenglicol	<b>1b-1i</b> (2)	Mesitileno	170	30	50-69
8	Isopropanol	<b>1b-1i</b> (2)	Mesitileno	170	30	51-75
9	Etilenglicol	<b>1a</b> (10)	Mesitileno	170	30	60
10	Isopropanol	<b>1a</b> (10)	Mesitileno	170	30	75
11	Etilenglicol	<b>1a</b> (5)	Mesitileno	200	5	90 <sup>b</sup>
12	Isopropanol	<b>1a</b> (5)	Mesitileno	200	5	85 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Temperatura y tiempo no constantes o apagado del instrumental por exceso de presión.

Posteriormente, aumentamos la temperatura hasta los 170 °C y cambiando el disolvente por mesitileno, se observó una conversión del 20% a los 10 minutos de reacción con etilenglicol y un 65% de conversión si el alcohol utilizado era isopropanol (Entradas 3 y 4). Partiendo de estas pruebas en las que se observó por primera vez la formación del sulfuro esperado **3a**, se decidió incrementar la cantidad de catalizador **1a** al 5 mol% y prolongar el tiempo de reacción hasta los 20 minutos. En este caso, el progreso de la reacción aumentó con los dos alcoholes hasta un 50-75% pero sin llegar a completarse (Entradas 5 y 6).

Cambiando el complejo de dioxomolibdeno(VI) **1a** por otros ya ensayados anteriormente como, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**1d**), MoO<sub>2</sub>(dipic)(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(**1e**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})$  (**1g**),  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  (**1h**),  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  (**1i**), o aumentando la carga molar de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) al 10 mol%, incluso con tiempos de reacción prolongados, no se observó ninguna mejora sustancial en la reducción del sulfóxido modelo **2a** con ambos alcoholes, manteniendo la temperatura de reacción en 170 °C (Entradas 7-10).

Por último, cuando se elevó la temperatura hasta los 200 °C se alcanzaron conversiones del 85-90% para los dos alcoholes. Sin embargo, estos resultados no eran representativos dados los excesos de presión que volvieron a originarse en el equipo, produciéndose su apagado a los 5 minutos de reacción (Entradas 11-12).

### ***B.1.2 Calentamiento térmico convencional con etilenglicol como reductor***

Como en la reacción de reducción del sulfóxido **2a** con etilenglicol y calentamiento con microondas surgían problemas instrumentales, continuamos con nuestro estudio empleando calentamiento convencional con placa eléctrica. Así, al calentar a 90 °C el sustrato modelo **2a** con 2 equivalentes de etilenglicol y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (5 mol%) en tolueno como disolvente durante 24 horas, no se observó reducción alguna al sulfuro **3a** (Tabla 1.9, entrada 1). Sin embargo, al aumentar el número de equivalentes de etilenglicol a 4 y la temperatura de reacción a 170 °C con un 5 mol% de **1a**, se observó la conversión completa del sulfóxido **2a** a las 24 horas, aislándose tras una simple extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  el sulfuro **3a** puro con un 89% de rendimiento (Entrada 2).

A partir de este resultado se realizaron diferentes experimentos variando la cantidad de catalizador, intentado reducirlo a un 2.5 mol%, aumentando los equivalentes de etilenglicol para prescindir del disolvente, y elevando la temperatura hasta los 200 °C para intentar acortar los tiempos de reacción. En primer lugar, manteniendo la temperatura y carga de catalizador y aumentando a 10 equivalentes la cantidad de etilenglicol, garantizando así la homogeneidad de la reacción en ausencia de otro disolvente, la conversión fue completa tras 17 horas y se consiguió aislar el tioéter **3a** con un rendimiento del 98% (Entrada 3).

Bajo las mismas condiciones, la reacción también se completó al disminuir la cantidad de catalizador al 2.5 mol%, con un 89% de rendimiento (Entrada 4). Sin embargo, bajando un orden de magnitud la carga del catalizador no se alcanzaron conversiones completas en ningún caso, incluso prolongando los tiempos de reacción (Entrada 5).

Como cabía esperar, al elevar la temperatura a 200 °C la reacción fue más rápida, completándose en tan sólo 4 horas con un rendimiento del 87% (Entrada 6). Análogamente a los resultados anteriores, se bajó la carga de catalizador **1a** hasta un 2,5 mol% a esta misma temperatura, aislándose un 94% del producto deseado (Entrada 7). Sin embargo, al igual que a 170 °C, no se logró conversión completa a las 24 horas de reacción cuando la carga de catalizador **1a** se reducía hasta el 0.25 mol% (Entrada 8).

Por último, se comprobó que en estas dos condiciones de temperatura (170 °C y 200 °C), la reacción de transferencia de átomos de oxígeno entre el sulfóxido **2a** y el etilenglicol no tenía lugar en ausencia del catalizador de dioxomolibdeno(VI), incluso prolongando los tiempos de reacción (Entradas 9 y 10).

**Tabla 1.9.** Estudio de las condiciones en la reducción de **2a** con etilenglicol catalizada por **1a**.

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + \text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{T (}^\circ\text{C), t (min), disolvente (1 mL)}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (X\% mol)}} p\text{-Tol-S-}p\text{-Tol}$$

Entrada	Etilenglicol (n equiv)	<b>1a</b> (X mol%)	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	2	5	Tolueno	90	24	– (0)
2	4	5	Mesitileno	170	24	89 (100)
3	10	5	–	170	17	98 (100)
4	10	2.5	–	170	17	89 (100)
5	10	0.25	–	170	24	– (40)
6	10	5	–	200	4	87 (100)
7	10	2.5	–	200	4	94 (100)
8	10	0.25	–	200	24	– (64)
9	10	–	–	170	36	(0)
10	10	–	–	200	24	(0)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida.

### B.1.3 Calentamiento térmico convencional con isopropanol como reductor

Perseverando en el estudio con el alcohol isopropílico como aceptor de oxígeno y basándonos en las condiciones de temperatura que habíamos determinado como óptimas en la reducción con etilenglicol, se realizó la reacción del sulfóxido **2a** a 170 °C con 2 equivalentes de isopropanol, un 5 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) y mesitileno como disolvente. En estas condiciones se pudo aislar a las 7 horas, tras extracción con Et<sub>2</sub>O, el sulfuro **3a** puro con un rendimiento del 90% (Tabla 1.10, Entrada 1).

**Tabla 1.10.** Estudio de condiciones en la reducción de **2a** con isopropanol catalizada por **1a**.

Entrada	Isopropanol (n equiv)	<b>1a</b> (X mol%)	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	2	5	Mesitileno	170	7	90 (100)
2	2	5	<i>o</i> -xileno	130	15	– (75)
3	2	5	<i>o</i> -xileno	130	24	85 (100)
4	2	5	<i>o</i> -xileno	150	9	– (80)
5	2	5	<i>o</i> -xileno	150	15	89 (100)
6	5	5	–	150	15	91
7	20	5	–	150	15	89
8	5	2.5	–	150	15	87
9	5	–	–	150	15	(0)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida. Todos los experimentos se realizaron en un tubo de reacción sellado, salvo el recogido en la entrada 1.

Una vez demostrada que la reducción del sulfóxido **2a** también era posible con este alcohol secundario, para determinar las condiciones óptimas se realizaron varios experimentos. En primer lugar se redujo la temperatura a 130 °C, utilizando esta vez *o*-xileno como disolvente y un tubo sellado como recipiente de reacción para poder trabajar a la temperatura deseada sin pérdida significativa del volumen de isopropanol, dado su bajo punto de ebullición (82 °C). A las 15 horas de reacción a esta temperatura se observó un 75% de conversión al sulfuro **3a**, alcanzándose conversión completa con un rendimiento del

85% a las 24 horas (Entradas 2-3). A 150 °C, y en análogas condiciones, transcurridas 9 horas de reacción se observó un 80% de conversión, consiguiéndose aislar puro un 89% del sulfuro **3a** a las 15 h, condiciones en las que sí hubo conversión completa (Entradas 4 y 5).

Al observar que en el recipiente cerrado se alcanzaba la temperatura de trabajo que requeríamos sin necesidad de utilizar un disolvente, decidimos prescindir del mismo (*o*-xileno). Garantizada la homogeneidad en la agitación, y añadiendo 5 ó 20 equivalentes de isopropanol, se consiguió aislar el sulfuro **3a** con un rendimiento del 91% y 89%, respectivamente, a las 15 horas de reacción (Entradas 6-7).

Por último, se disminuyó la carga del catalizador **1a** a la mitad (2.5 mol%) reduciéndose mínimamente el rendimiento a un 87%, y manteniendo conversión completa en el mismo tiempo de reacción (Entrada 8). Además, cabe también reseñar que en estas condiciones, sin adición del catalizador **1a** no se produjo la reducción, comprobándose de nuevo la relevancia del complejo de dioxomolibdeno(VI) en este proceso de transferencia de átomos de oxígeno (Entrada 9).

## B.2 Alcance de la reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol

Como conclusión al estudio de las condiciones de reacción para la reducción del sulfóxido **2a**, catalizada por  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) y empleando etilenglicol e isopropanol como nuevos aceptores de átomos de oxígeno, se establecieron tres métodos de reacción, que se utilizaron a continuación para estudiar la generalidad de la desoxigenación con otros sulfóxidos.

Si el reductor empleado es etilenglicol (10 equivalentes), las condiciones seleccionadas son:

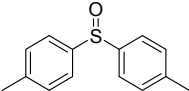
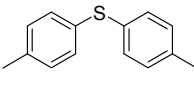
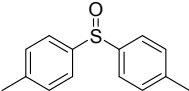
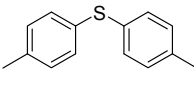
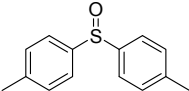
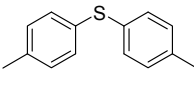
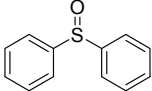
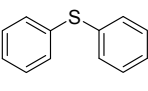
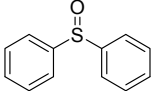
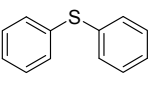
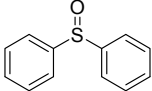
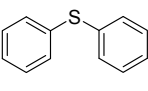
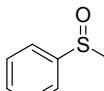
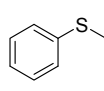
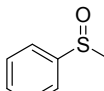
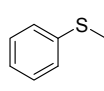
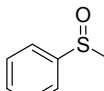
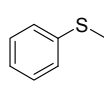
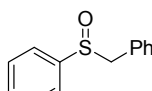
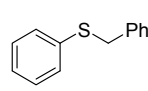
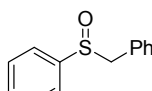
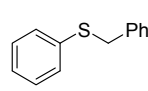
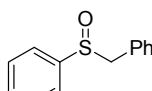
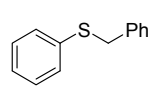
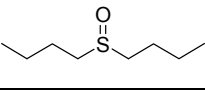
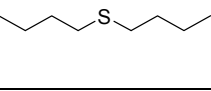
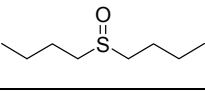
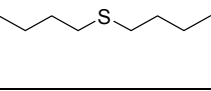
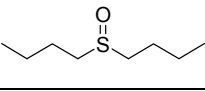
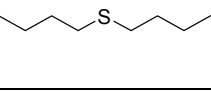
- Método A:  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2.5 mol%); 200 °C, 4 horas.
- Método B:  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (5 mol%); 170 °C, 17 horas.

En el caso de emplear como reductor el 2-propanol (5 equivalentes), se seleccionó un único procedimiento calentando a 150 °C, durante 15 horas, y en presencia de un 2.5 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (Método C).

Seleccionadas estas tres condiciones óptimas, para la desoxigenación del sulfóxido modelo **2a**, se procedió a generalizar la reacción empleando los sulfóxidos de arilo, alquilo-arilo y dialquilo **2b-d** y **2g-k**, preparados en el apartado anterior (véase Apartado A.3.1), y el sulfóxido comercial **2s**.

Como se recoge en las Tablas 1.11 y 1.12, la reducción de todos los sulfóxidos seleccionados **2** tuvo lugar de manera completa, obteniéndose con rendimientos entre buenos y excelentes los correspondientes tioéteres **3**, bajo las condiciones establecidas con ambos aceptores de oxígeno. Cabe destacar que al igual que ocurría con el pinacol, el proceso es totalmente quimioselectivo en presencia de grupos funcionales potencialmente reducibles, tales como halógenos, grupos ciano y nitro.

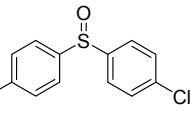
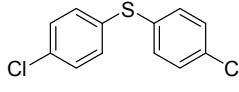
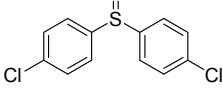
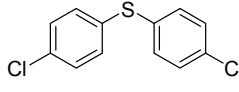
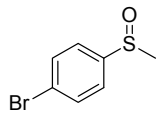
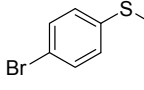
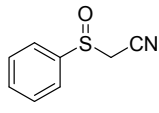
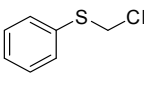
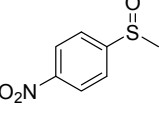
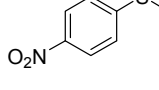
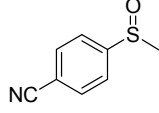
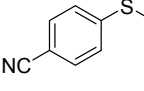
**Tabla 1.11.** Reducción de los diaril, dialquil ó alquil-aril sulfóxidos funcionalizados **2** a los sulfuros **3** con etilenglicol ó isopropanol catalizada por **1a**.

$\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}^2$ <b>2</b>		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ (10 equiv)	$\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ (5 equiv)	Método A: <b>1a</b> (2.5 mol%), 200 °C, 4 h Método B: <b>1a</b> (5 mol%), 170 °C, 17 h Método C: <b>1a</b> (2.5 mol%), 150 °C, 15 h	$\text{R}^1-\text{S}-\text{R}^2$ <b>3</b>	
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1			A		<b>3a</b>	94
2		<b>2a</b>	B		<b>3a</b>	98
3			C			87
4			A			93
5		<b>2b</b>	B		<b>3b</b>	93
6			C			84
7			A			85
8		<b>2c</b>	B		<b>3c</b>	82
9			C			85
10			A			93
11		<b>2d</b>	B		<b>3d</b>	99
12			C			90
13			A			70
14		<b>2g</b>	B		<b>3g</b>	83
15			C			67

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado tras extracción con Et<sub>2</sub>O referido a los sulfóxidos **2**.



**Tabla 1.12.** Reducción de los sulfóxidos funcionalizados **2h-j**; **2r-s** a los sulfuros **3h-j**; **3r-s** con etilenglicol ó isopropanol catalizada por **1a**.

$\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}^2$ <b>2</b>		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ (10 equiv)	$\text{OH}$ (5 equiv)	Método A: <b>1a</b> (2.5 mol%), 200 °C, 4 h Método B: <b>1a</b> (5 mol%), 170 °C, 17 h Método C: <b>1a</b> (2.5 mol%), 150 °C, 15 h	$\text{R}^1-\text{S}-\text{R}^2$ <b>3</b>	
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>2h</b>	A		<b>3h</b>	83
2		<b>2h</b>	B		<b>3h</b>	94
3			C			80
4			A			94
5		<b>2i</b>	B		<b>3i</b>	82
6			C			79
7			A			80
8		<b>2j</b>	B		<b>3j</b>	80
9			C			79
10			A			90
11		<b>2r</b>	B		<b>3r</b>	82
12			C			75
13			A			88
14		<b>2s</b>	B		<b>3s</b>	80
15			C			73

<sup>a</sup>Rendimiento de producto aislado tras extracción con Et<sub>2</sub>O referido a los sulfóxidos **2**.

La elevada pureza de los tioéteres **3** obtenidos tras una simple extracción con éter de la mezcla de reacción, se pone de manifiesto en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de los crudos de las reacciones para la preparación de los sulfuros **3b** y **3c** (Figuras 1.7-1.8), haciendo innecesarias técnicas adicionales de purificación en todos los ejemplos realizados. Esto implica, además, que los subproductos originados por la consiguiente oxidación del etilenglicol e isopropanol en este proceso redox, o bien se evaporan a las temperaturas de trabajo, o bien son solubles en agua y se eliminan en el proceso de extracción.

- Método A:

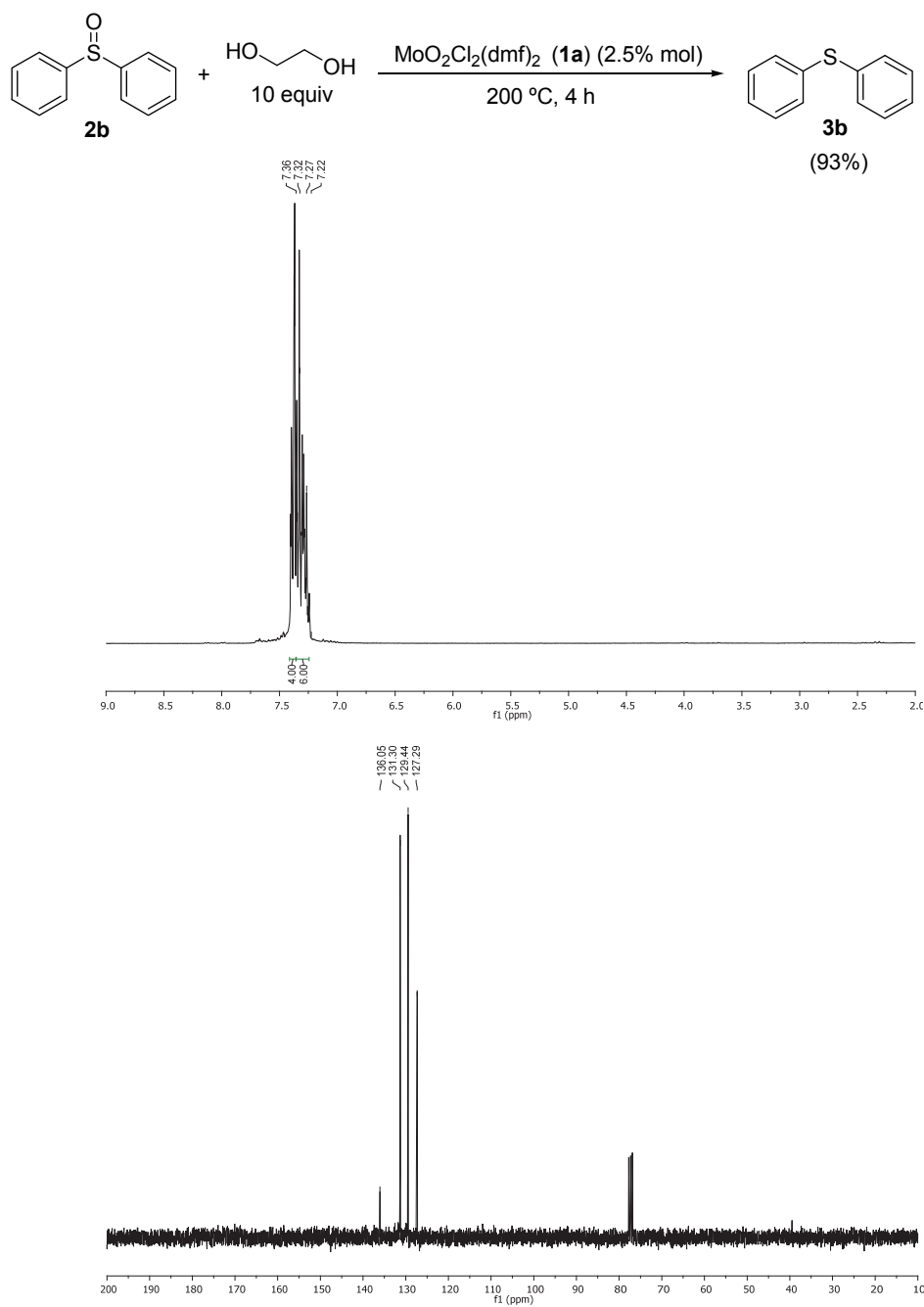
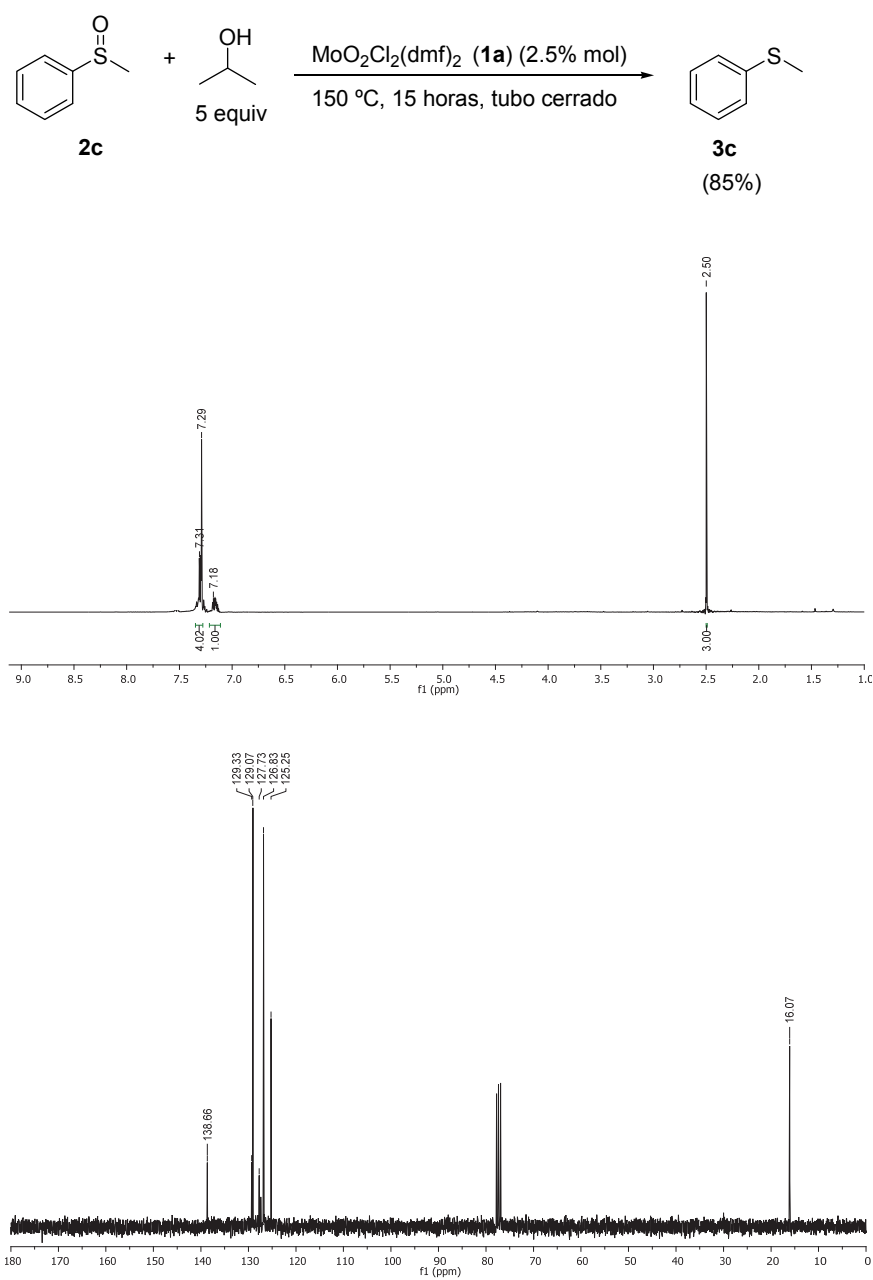


Figura 1.7. <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de la reacción de **2b** con etilenglicol (*Método A*) catalizada por **1a** tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

- Método C:

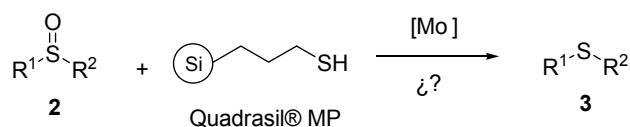


**Figura 1.8.**  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la reacción de **2c** con isopropanol (*Método C*) catalizada por **1a** tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

### C. Reducción de sulfóxidos con un tiol soportado

Una vez desarrollada la reducción de sulfóxidos con pinacol, etilenglicol e isopropanol, catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), nos propusimos como siguiente paso explorar la posibilidad de emplear como aceptor de oxígeno un reactivo anclado en un soporte sólido. De tener éxito la propuesta supondría una importante ventaja experimental derivada de la sustitución del proceso de extracción, necesario con los citados alcoholes para aislar los productos de reducción, por una simple filtración. Al igual que en las metodologías anteriores, en principio, no deberían ser necesarios otros laboriosos y costosos procesos de separación como la cromatografía de columna.

Para ello seleccionamos como potencial agente reductor heterogéneo el 3-mercaptopropilo soportado sobre sílica gel, un compuesto comercialmente accesible bajo el nombre de Quadrasil® MP (Esquema 1.25).<sup>162</sup> Este reactivo se ha empleado fundamentalmente para la eliminación de metales pesados como Hg, Ag, Cu y Pd de aguas residuales o de medios de reacción,<sup>163</sup> como soporte para catalizadores metálicos<sup>164</sup> u orgánicos,<sup>165</sup> o como precursor de ácidos sulfónicos soportados.<sup>166</sup> Sin embargo, este agente heterogéneo no ha sido utilizado hasta el momento como agente reductor a pesar de poseer un grupo funcional tiol cuya capacidad para reducir sulfóxidos ya ha sido demostrada.<sup>132,167</sup>



Esquema 1.25

<sup>162</sup> Quadrasil® MP: Mercaptopropil sílica, 1.0-1.5 mmol/g soportada (CAS, 1225327-73-0), 4.15 €/g (Aldrich ref).

<sup>163</sup> a) J. Brown, L. Mercier, T.J. Pinnavaia, *Chem. Commun.*, **1999**, 69; b) A.M. Liu, K. Hidajat, S. Kawi, D. Y. Zhao, *Chem. Commun.*, **2000**, 1145; c) R.H. Lambeth, S.J. Pederson, M. Baranoski, A.M. Rawlett, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2010**, 48, 5752; d) P.J. Ellis, I.J.S. Fairlamb, S.F.J. Hackett, K. Wilson, A.F. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1820; e) C.M. Crudden, M. Sateesh, R. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 10045.

<sup>164</sup> a) H. Gruber-Woelfer, G.J. Lichtenegger, C. Neubauer, E. Polo, J.G. Khinast, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 12711; b) H. Gruber-Woelfer, P.F. Radaschitz, P.W. Feenstra, W. Haas, J.G. Khinast, *J. Catal.*, **2012**, 286, 30; c) H. Hagiwara, t. Nakamura, T. Hoshi, T. Suzuki, *Green Chem.*, **2011**, 13, 1133; d) K.-i. Shimizu, S. Koizumi, T. Hatamachi, H. Yoshida, S. Komai, T. Kodama, Y. Kitayama, *J. Catal.*, **2004**, 228, 141.

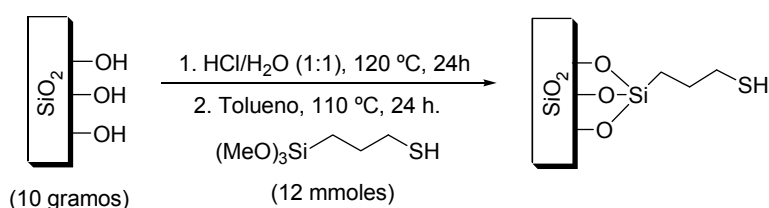
<sup>165</sup> H.S. Kim, Y.-M. Song, J.S. Choi, J.W. Yang, H. Han, *Tetrahedron* **2004**, 60, 12051.

<sup>166</sup> B. Das, K. Venkateswarlu, H. Holla, M. Krishnaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 253, 107.

<sup>167</sup> B. Balta, G. Monard, M. F. Ruiz-López, M. Antoine, A. Gand, S. Boschi-Muller, G. Branlant, *J. Phys. Chem.* **2006**, 110, 7628.

### C.1 Estudio de las condiciones de reacción para la reducción de sulfóxidos con 3-mercaptopropilo soportado sobre sílica gel catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

Tanto en el estudio de las condiciones óptimas de reacción, como en la posterior generalización del proceso se ha utilizado indistintamente, tanto el reactivo comercial Quadrasil® MP, como el preparado en nuestro laboratorio a partir de gel de sílice siguiendo el procedimiento que se describe a continuación (Esquema 1.26).<sup>168</sup>

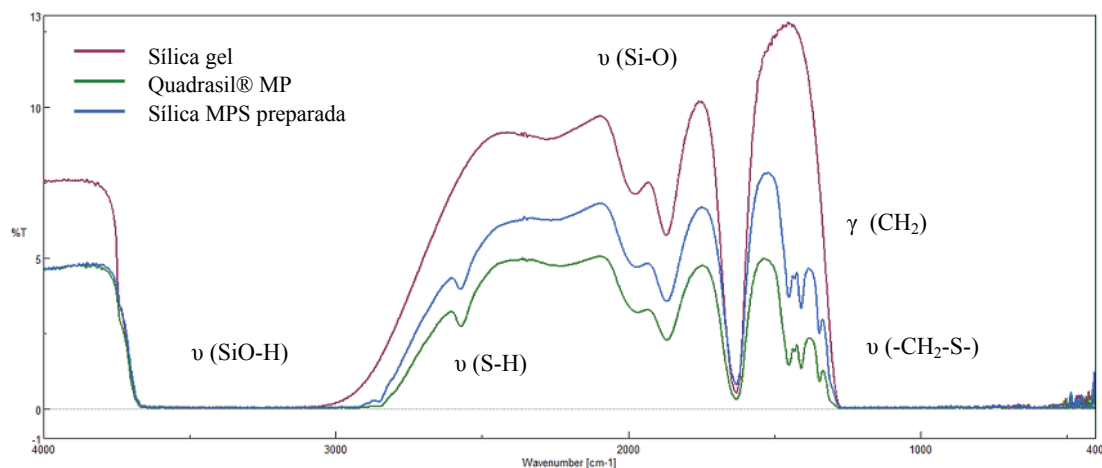


**Esquema 1.26**

Sobre 10 g de gel de sílice, en 50 mL de HCl caliente, se adicionan 1.18 gramos (12 mmoles) de 3-mercaptopropil-trimetoxisilano disuelto en 150 mL de tolueno. La mezcla resultante se agita 24 horas a 110 °C, se filtra, y el sólido resultante se lava con tolueno caliente (30 mL) y se seca 2 horas a 100 °C. De esta manera se obtienen 11.16 gramos de 3-mercaptopropil sílica, que se denominará MPS. El reactivo así preparado tiene una carga de tiol por cada gramo de gel de sílice máxima de 1.2 mmol/g, que es comparable a la carga del Quadrasil® MP comercial comprendida entre 1.0-1.5 mmol/g.<sup>162</sup>

Este reactivo heterogéneo sintetizado (MPS) se ha caracterizado por espectroscopia IR, comprobando la presencia, respecto del gel de sílice sin funcionalizar, de la banda débil S-H a 2575 cm<sup>-1</sup> y las bandas de vibración entre 1225-1554 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los enlaces C-H del grupo propilo (Figura 1.9).

<sup>168</sup> G. Princy, K. Vineet, P. Satya, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21-2, 349.



**Figura 1.9.** Comparativa de espectros IR: Quadrasil® MPS, 3-mercaptopropil sílica preparada (MPS) y sílica gel.

### C.1.1 Calentamiento microondas

Con el objetivo inicialmente propuesto de examinar la posibilidad de emplear la 3-mercaptopropil sílica (MPS ó Quadrasil® MP) como nuevo reductor estequiométrico en procesos catalizados por complejos de dioxomolibdeno(VI), se realizó un ensayo preliminar en las mismas condiciones de reacción que las previamente descritas empleando pinacol como reductor (véase *Método B*, Apartado A.2.3). Así, en la reacción del sulfóxido modelo **2a** con 1.1 equivalentes de Quadrasil® MP en presencia de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2 mol%) a 130 °C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas se observó un 30% de conversión al sulfuro **3a** (Tabla 1.13, entrada 1). Para facilitar una mejor difusión del sulfóxido y el catalizador en el reductor heterogéneo se repitió el experimento añadiendo tolueno como disolvente (1 mL). En estas condiciones se consiguió la reducción completa del sulfóxido, aislándose de manera pura y con un 96% de rendimiento el tioéter **3a** mediante simple filtrado y lavado del gel de sílice con éter (10 mL) (Entrada 2).

Vista la viabilidad del empleo de MPS como reductor, realizamos varios experimentos para optimizar las condiciones de esta nueva reacción. En primer lugar, al disminuir la temperatura a 100–120 °C manteniendo constantes el resto de variables se determinaron bajas conversiones, de entre el 15 y el 30%, tras 30 min de calentamiento (Entradas 3 y 4). Como cabía esperar, al elevar la temperatura hasta 140 °C se alcanzó conversión completa en tan sólo 10 minutos de reacción, aislándose el sulfuro con un 97%

de rendimiento (Entrada 5). Paralelamente, se realizaron estos mismos ensayos con la sílica –SH funcionalizada sintetizada (MPS), obteniéndose idénticos resultados en todos los casos (Entradas 6–7 vs Entradas 2–5), demostrándose que se puede emplear indistintamente el reductor comercial o el preparado en el laboratorio.

Por otro lado, también se comprobó la necesidad del catalizador de molibdeno en la reacción al no observarse conversión ninguna del sulfóxido **2a** en su ausencia (Entrada 8).

**Tabla 1.13.** Estudio de las condiciones de reacción en la reducción de **2a** con mercaptopropil sílica catalizada por **1a** por calefacción con MW.

Entrada	[Mo] (X mol%)	Disolvente	T (°C)	t (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	2	-	130	20	– (30)
2	2	Tolueno	130	20	96 (100)
3	2	Tolueno	110	30	– (15)
4	2	Tolueno	120	30	– (30)
5	2	Tolueno	140	10	97 (100)
6	2	Tolueno	140	10	95 (100) <sup>b</sup>
7	2	Tolueno	130	20	94 (100) <sup>b</sup>
8	–	Tolueno	140	10	– (0) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de reacción tras filtración. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida. <sup>b</sup> Reacciones realizadas con sílica MPS sintetizada en laboratorio.

Del análisis de los resultados anteriores decidimos fijar la temperatura de trabajo en 140 °C y el tiempo de reacción en 10 minutos, y nos centramos en determinar el efecto del disolvente, el catalizador empleado, y el número de equivalentes de reductor utilizado.

Como disolventes se utilizaron etanol, mesitileno y glicerol obteniéndose en todos los casos altos rendimientos (87–90%), no observándose tampoco cambios apreciables en el tiempo de reacción respecto a los determinados al emplear tolueno como disolvente (Tabla 1.14, entradas 1–3). Cabe destacar de estos ensayos la posibilidad de llevar a cabo este

proceso de reducción empleando disolventes medioambientalmente más sostenibles como el glicerol y el etanol.

Como catalizadores se probaron diferentes complejos de dioxomolibdeno(VI) ya ensayados anteriormente, tales como  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**),  $\text{MoO}_2\text{Br}_2(\text{dmf})_2$  (**1c**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  (**1d**),  $\text{MoO}_2(\text{dipic})(\text{dmsO})$  (**1f**),  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  (**1h**) y  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  (**1i**), además del ya empleado  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**), con una carga molar del 2 mol%. En todos los casos se obtuvieron rendimientos excelentes (Entradas 4–9), siendo menor en el caso del  $\text{MoO}_2\text{Br}_2(\text{dmf})_2$  (**1c**), reforzando estudios ya realizados en nuestro grupo en los que los bromuros de dioxomolibdeno(VI) tienen menor potencial catalizador que los correspondientes cloruros en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno (Entrada 8).

**Tabla 1.14.** Estudio de las condiciones de reacción en la reducción de **2a** con mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI).

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + (\text{Si})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH} \xrightarrow[\text{MW, 140 }^\circ\text{C, 10 min, disolvente (1 mL)}]{[\text{Mo}] \text{ (1) (2 mol\%)}]} p\text{-Tol-S-p-Tol}$$

**2a** (n equiv)  **3a**

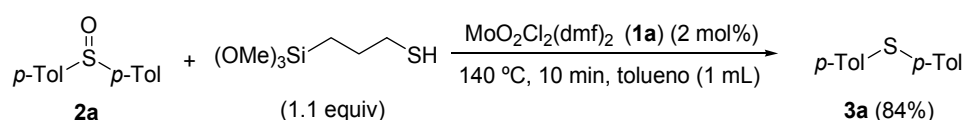
Entrada	MPS (n equiv)	[Mo] (2 mol%)	Disolvente	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	1.1	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Glicerol	89 <sup>b</sup>
2	1.1	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Mesitileno	90 <sup>b</sup>
3	1.1	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Etanol	87 <sup>b</sup>
4	1.1	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ ( <b>1b</b> )	Tolueno	96 <sup>b</sup>
5	1.1	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ ( <b>1h</b> )	Tolueno	93
6	1.1	$\text{MoO}_2(\text{dipic})(\text{dmsO})$ ( <b>1f</b> )	Tolueno	93
7	1.1	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$ ( <b>1d</b> )	Tolueno	92
8	1.1	$\text{MoO}_2\text{Br}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1c</b> )	Tolueno	83
9	1.1	$[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ ( <b>1i</b> )	Tolueno	89
10	2	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Tolueno	92
11	0.5	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Tolueno	– (34)
12	0.5	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ ( <b>1a</b> )	Tolueno	– (35) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de reacción tras filtración con Et<sub>2</sub>O. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida. <sup>b</sup> Reacciones realizadas con sílica MPS sintetizada en laboratorio.



Por último se comprobó la influencia del número de equivalentes del reductor heterogéneo. En primer lugar se incrementó a 2 equivalentes, sin conseguir aumentar el rendimiento de reacción, ni reducir el tiempo de calefacción (Entrada 10). Al disminuir a 0.5 equivalentes, se observó un 35% de conversión al sulfuro **3a** tanto con la sílica comercial Quadrasil® MP como utilizando la preparada en el laboratorio (Entradas 11–12). La analogía en la conversión en estos experimentos confirma la equivalencia en la carga molar de la especie reductora en el soporte sólido de ambos reactivos, comercial y sintético. Además, el grado de conversión obtenido apoya que la especie reductora es el tiol soportado en el gel de sílice y no otras posibles especies contaminantes presentes en el reactivo.

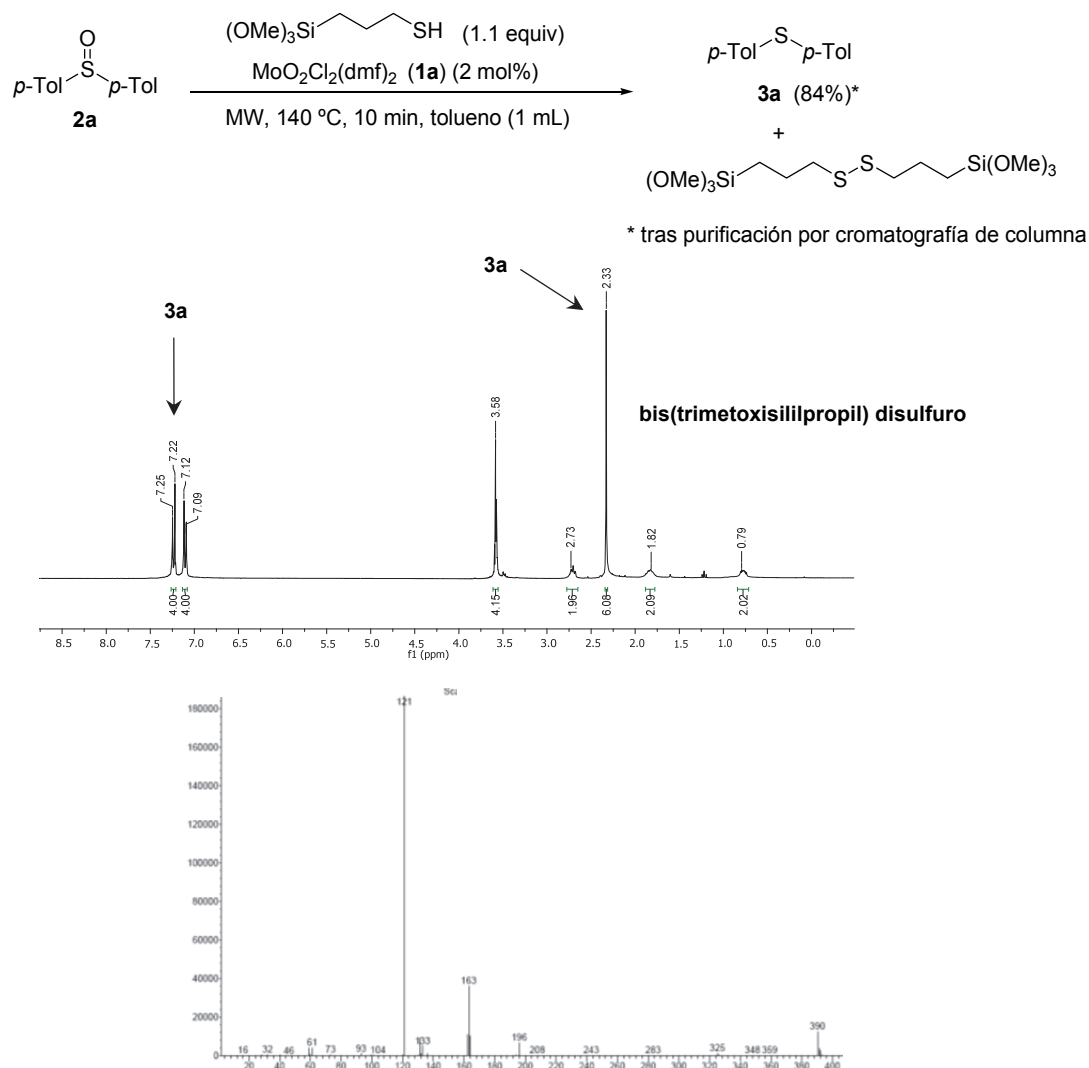
Para demostrar que la especie reductora es el tiol anclado en el polímero se realizaron ensayos análogos en condiciones homogéneas empleando como reductor el tiol análogo, el 3-mercaptopropil trimetoxisilano (MPTS) sin el soporte silíceo (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

En el experimento llevado a cabo bajo las condiciones elegidas como óptimas para el reactivo heterogéneo MPS, tras extracción con dietil éter, se identificó en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y EM del crudo de reacción (Figura 1.10), la completa transformación del sulfóxido **2a** al sulfuro **3a**, junto con la formación del subproducto de oxidación del tiol, el bis(trimetoxisililpropil) disulfuro.<sup>169</sup> Para aislar el tioeter **3a** en este ensayo fue necesaria la purificación mediante cromatografía de columna, aislándose con un rendimiento del 84%.

<sup>169</sup> a) K. Tan, D. Yee; G. F. Teng, W. Y. Fan, *Organometallics* **2011**, *30*, 4136; b) J. Alauzun, A. Mehdi, C. Reye, R. J. P. Corriu, *Chem. Commun.*, **2006**, 347.



**Figura 1.10.**  $^1\text{H}$ -RMN y EM de la reacción de **2a** con MPTS catalizada por **1a** tras filtración con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Las ventajas de la reducción empleando el reactivo soportado se ponen de manifiesto con este ejemplo. Como se puede apreciar en la Figura 1.11, en las condiciones heterogéneas el sulfuro **3a** se aísla puro tras una simple filtración, lo que evita tanto la extracción con éter como la posterior purificación por columna, permitiendo aislar el producto reducido de manera casi cuantitativa.

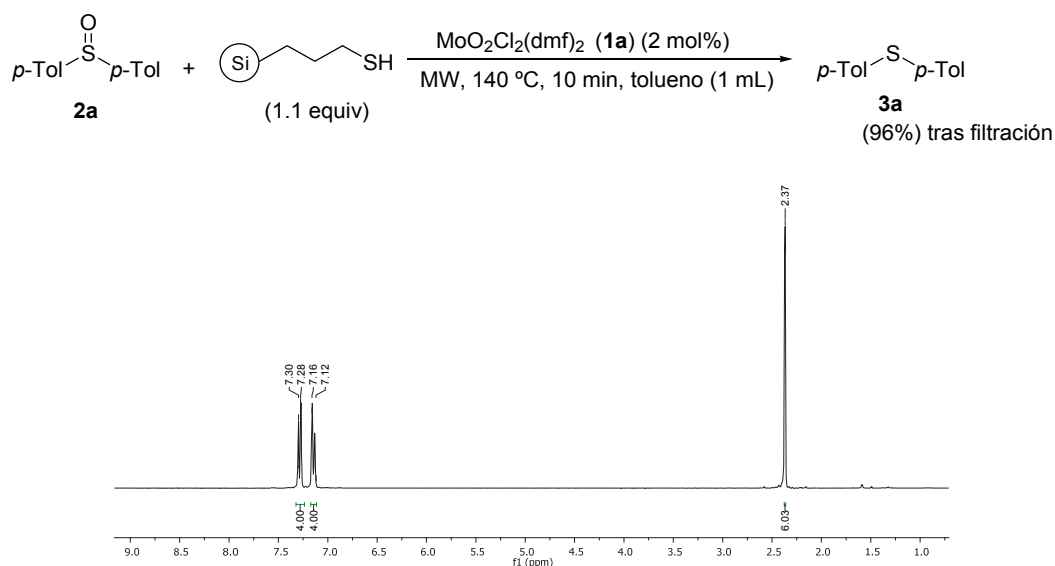


Figura 1.11.  $^1\text{H-NMR}$  de la reacci3n de **2a** con MPS catalizada por **1a** tras filtraci3n con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

### C.1.2 Calentamiento t3rmico convencional

Dados los buenos resultados obtenidos en la reducci3n del sulf3xido **2a** con 3-mercaptopropilo soportado sobre s3lica gel (MPS) y con el objetivo de ampliar el rango de aplicabilidad decidimos extender la optimizaci3n empleando calentamiento convencional.

Como primera variable a estudiar modificamos la temperatura de reacci3n. Inicialmente se realiz3 el experimento a 190  $^\circ\text{C}$ , empleando mesitileno como disolvente (1 mL), 2 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) y 1.1 equivalentes del reductor. En este ensayo se observ3 la reducci3n completa del sulf3xido **2a** en 60 minutos y con alto rendimiento (Tabla 1.13, entrada 1). Al disminuir la temperatura a 170  $^\circ\text{C}$  la reducci3n tambi3n fue total en el mismo tiempo, aisl3ndose **3a** con un 93% de rendimiento (Entrada 2). Un descenso apreciable de la temperatura hasta los 130  $^\circ\text{C}$ , lo que permiti3 el empleo de tolueno como disolvente, signific3 un aumento apreciable del tiempo necesario para que se completase la reacci3n. As3, tras una hora de calentamiento se observ3 un 30% de sulfuro **3a**, y no fue hasta las 7 horas cuando la desoxigenaci3n se complet3 aisl3ndose **3a** con un 93% de rendimiento (Entradas 3–4).

**Tabla 1.13.** Estudio de las condiciones de reacción en la reducción de **2a** con mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI).

Entrada	[Mo] (X mol%)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>1a</b> (2)	Mesitileno	190	1	94 (100)
2	<b>1a</b> (2)	Mesitileno	170	1	93 (100)
3	<b>1a</b> (2)	Tolueno	130	1	– (30)
4	<b>1a</b> (2)	Tolueno	130	7	93 (100)
5	<b>1a</b> (1)	Tolueno	170	4	– (30)
6	<b>1a</b> (10)	Tolueno	170	1	90 (100)
7 <sup>b</sup>	<b>1a</b> (2)	Tolueno	170	1	91 (100)
8	<b>1b-d</b> (2)	Tolueno	170	1	80-95 (100)
9	<b>1f-h</b> (2)	Tolueno	170	1	83-94 (100)
10 <sup>c</sup>	<b>1a</b> (2)	Etanol	170	1	89 (100)
11	<b>1a</b> (2)	Glicerol	170	1	91

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción tras filtración. Rendimiento en producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida. <sup>b</sup> Experimento llevado a cabo con 0.25 mL de tolueno. <sup>c</sup> Experimento realizado en tubo sellado.

Fijando la temperatura en 170 °C se intentó disminuir la carga molar del catalizador **1a** hasta un 1 mol%, sin embargo no se alcanzó conversión completa incluso alargando el tiempo de reacción (Entrada 5). Por último, al aumentar el porcentaje de catalizador hasta un 10% mol (Entrada 6), o disminuir la cantidad de disolvente (Entrada 7), no se observó ninguna mejora en el rendimiento, ni tampoco se consiguió disminuir el tiempo de calefacción.

Para completar este estudio de las condiciones de reacción por calentamiento convencional se realizaron distintos experimentos a 170 °C con 1.1 equivalentes de sílica funcionalizada y diferentes catalizadores (2 mol%) y los resultados se analizaron tras 1 hora de reacción. Se emplearon los complejos de dioxomolibdeno(VI) ya ensayados anteriormente, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1c**), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**1d**), MoO<sub>2</sub>(dipic)(dmsO) (**1f**), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(bipy) (**1g**) y MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> (**1h**), obteniéndose

conversiones completas y altos rendimientos, entre el 80-95%, en todos los casos (Entradas 8-9). Por último, al igual que en el caso de emplear radiación microondas, también bajo calentamiento convencional se pudo extender el proceso al empleo de disolventes considerados “verdes” como el etanol y glicerol. En ambos casos se aisló el producto **3a** con la misma pureza que hasta ahora tras filtración, sin previa extracción, y con un 89% y 91% de rendimiento, respectivamente (Entradas 10-11).

## C.2 Reducción de sulfóxidos (**2**) con mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (**1a**)

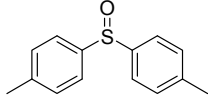
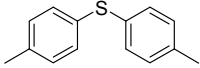
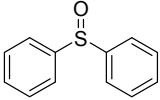
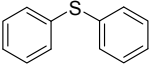
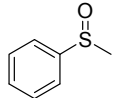

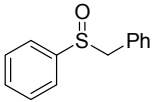
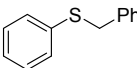
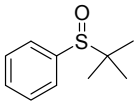
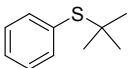
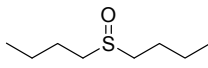
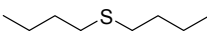
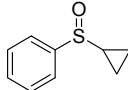
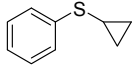
Como conclusión al estudio de las condiciones de reacción para la reducción del sulfóxido **2a** con 3-mercaptopropilo soportado en sílica gel, seleccionamos dos métodos de reacción, uno por calefacción convencional y otro por calefacción con microondas.

- *Método A*: mercaptopropil sílica (MPS) (1.1 equiv),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2 mol%), tolueno (1 mL); MW, 140 °C, 10 min.
- *Método B*: mercaptopropil sílica (MPS) (1.1 equiv),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (2 mol%), mesitileno (1 mL); 170 °C, 1 h.

Empleando estas condiciones consideradas como óptimas para el sulfóxido modelo **2a**, y definidas como *Métodos A y B*, se procedió a estudiar la generalidad del proceso de reducción con este reductor heterogéneo. Para ello se seleccionaron como sustratos los sulfóxidos de arilo, arilo-alquilo y alquilo **2b-d** y **2f-g** preparados en el apartado A.3.1 anterior (véase Esquemas 1.11-1.14) y un nuevo sulfóxido comercial no ensayado anteriormente, **2t**.

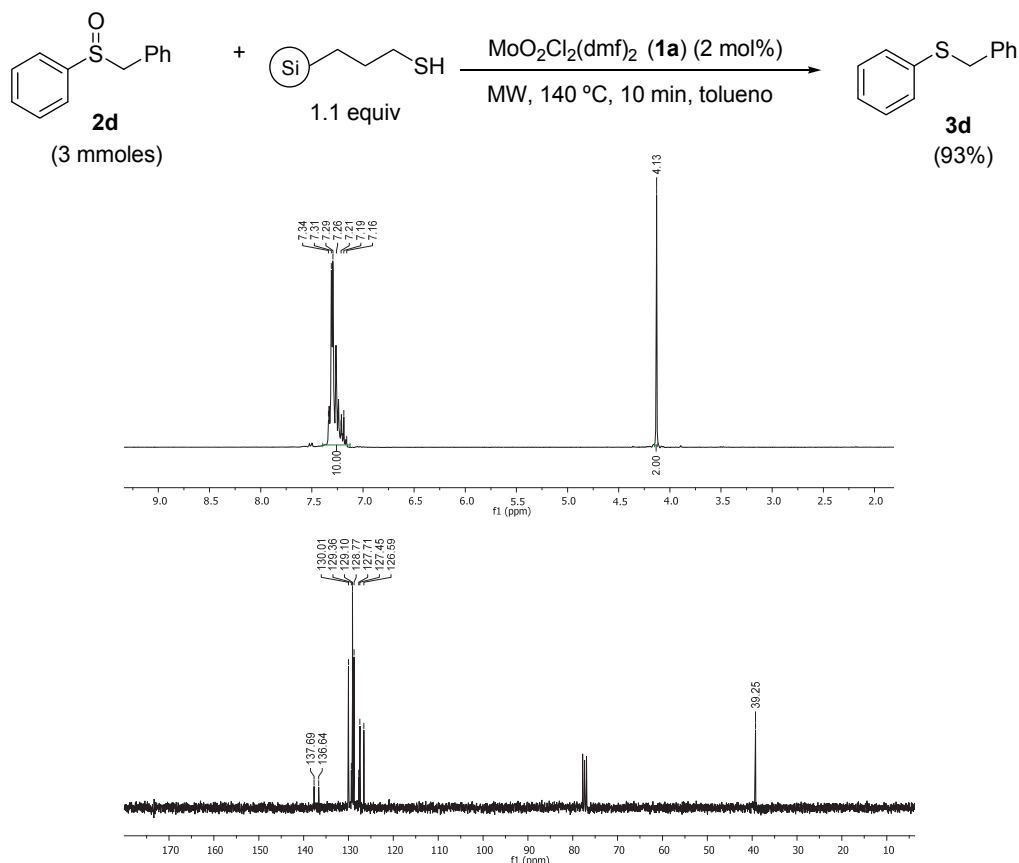
Como se recoge en la Tabla 1.14, la reducción de los sulfóxidos **2b-f** y **2t** fue completa en las condiciones ensayadas obteniéndose los correspondientes sulfuros **3b-f** y **3t** con rendimientos excelentes. Al igual que en la desoxigenación con alcoholes descrita anteriormente, el dibutilsulfuro **3g** se obtuvo con un rendimiento inferior aunque sintéticamente aceptable teniendo en cuenta la sencillez del método (Entrada 6).

**Tabla 1.14.** Reducción de los sulfóxidos **2** a los sulfuros **3** con MPS catalizada por **1a**.

$\text{R}^1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}^2$ <b>2</b>		$+ \text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ (1.1 equiv)		$\xrightarrow{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2 mol\%)}}$		$\text{R}^1-\text{S}-\text{R}^2$ <b>3</b>	
				<i>Método A:</i> 140 °C (MW), 10 min, tolueno <i>Método B:</i> 170 °C, 1 h, mesitileno			
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
1		<b>2a</b>	<i>A</i>		<b>3a</b>	93	
			<i>B</i>			95	
2		<b>2b</b>	<i>A</i>		<b>3b</b>	94	
			<i>B</i>			91	
3		<b>2c</b>	<i>A</i>		<b>3c</b>	87	
			<i>B</i>			86	
4		<b>2d</b>	<i>A</i>		<b>3d</b>	93	
5		<b>2f</b>	<i>A</i>		<b>3f</b>	91	
6		<b>2g</b>	<i>A</i>		<b>3g</b>	69	
7		<b>2t</b>	<i>A</i>		<b>3t</b>	89	

<sup>a</sup> Rendimiento en producto aislado por filtración con Et<sub>2</sub>O referido al sulfóxido **2** de partida.

Cabe destacar, que en todos estos experimentos el sulfuro se obtuvo de manera pura por simple filtración del reductor soportado, sin necesidad de purificación posterior. A modo de ejemplo en la Figura 1.12 se recogen los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de la reacción referida a 3 mmoles del sulfóxido **2d** para la obtención del sulfuro **3d** tras filtración.

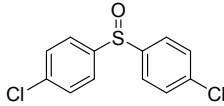
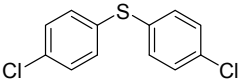
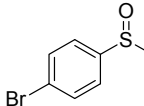
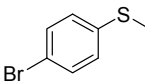
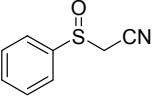
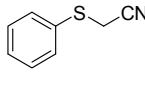
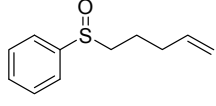
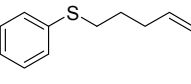
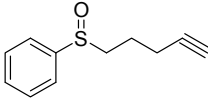
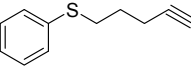
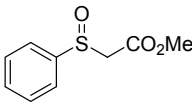
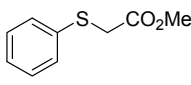
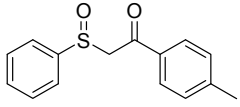
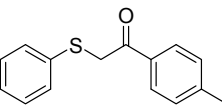
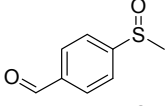
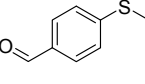
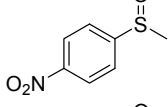
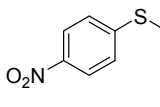
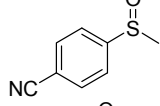
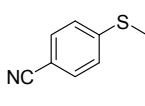
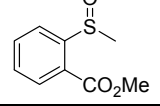
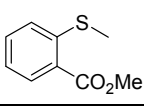


**Figura 1.12.** <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de la reacción de **2d** con MPTS catalizada por **1a** tras filtración.

A continuación se evaluó la quimioselectividad de la reacción con diferentes sulfóxidos que presentan grupos funcionales susceptibles a la reducción como son halógenos, enlaces múltiples, grupos ciano, éster, etc. Se emplearon además de los sulfóxidos ya preparados y utilizados en los apartados anteriores, **2h-k**, **2m-n**, **2o** y **2q-s**, el sulfóxido comercial **2u**. Dada la similitud de resultados observados con ambas metodologías A y B, la tolerancia a grupos funcionales se analizó únicamente bajo las condiciones del primer método establecido (*Método A*).

Como se muestra en la Tabla 1.15, los productos de desoxigenación catalizada por **1a** en presencia del reductor heterogéneo se forman con altos rendimientos. Además, la reacción es totalmente quimioselectiva no observándose ni siquiera trazas de posibles productos de reducción de otros grupos funcionales como halógenos, grupos ciano, nitro ó carbonilo.

**Tabla 1.15.** Reducción de los sulfóxidos **2** a los sulfuros **3** con MPS catalizada por **1a**.

$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{-}\text{R}^2$ <b>2</b> + $\text{(Si)}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ (1.1 equiv)		$\xrightarrow[\text{Método A: 140 }^\circ\text{C (MW), 10 min, tolueno}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2 mol\%)}}$		$\text{R}^1\text{-S-R}^2$ <b>3</b>		
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>2h</b>	A		<b>3h</b>	88
2		<b>2i</b>	A		<b>3i</b>	91
3		<b>2j</b>	A		<b>3j</b>	81
4		<b>2k</b>	A		<b>3k</b>	71
5		<b>2l</b>	A		<b>3l</b>	67
6		<b>2m</b>	A		<b>3m</b>	86
7		<b>2n</b>	A		<b>3n</b>	87
8		<b>2o</b>	A		<b>3o</b>	85
9		<b>2r</b>	A		<b>3r</b>	87
10		<b>2s</b>	A		<b>3s</b>	92
11		<b>2u</b>	A		<b>3u</b>	87

<sup>a</sup> Rendimiento en producto aislado por filtración con Et<sub>2</sub>O referido al sulfóxido **2** de partida.



## 1.4 CONCLUSIONES

Como resumen de los resultados expuestos en el Capítulo 1 se puede concluir:

- La síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI) a partir de disoluciones de molibdatos y ácidos inorgánicos, o bien por adición de ligandos neutros a  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$ , es una metodología sencilla y útil para la obtención de especies de estequiometría  $\text{MoO}_2\text{X}_2\text{L}_2$ .
- Se ha demostrado que el pinacol en combinación con complejos de dioxomolibdeno(VI), tal como  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**), es un nuevo reductor eficiente para la desoxigenación de sulfóxidos, obteniéndose los correspondientes tioéteres con excelentes rendimientos, y siendo compatible con una gran variedad de grupos funcionales. Las condiciones de reducción desarrolladas implican tanto calentamiento convencional sin la necesidad de utilizar disolventes orgánicos, como por irradiación con microondas, lo que ha permitido reducir los tiempos de reacción. Además, con este sistema catalítico, se ha abierto la investigación a la reducción de compuestos nitroaromáticos para la obtención de anilinas.
- El estudio del ciclo catalítico ha confirmado la estequiometría propuesta en la que se producen dos moléculas de acetona y una de agua por cada molécula de pinacol. Además, a partir de este estudio se ha conseguido aislar y caracterizar un nuevo complejo de dioxomolibdeno(VI),  $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$  (**1j**) y un nuevo complejo dinuclear de dioxomolibdeno(VI),  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$  (**1k**), los cuales han resultado también catalíticamente activos en la reducción de sulfóxidos.
- Utilizando otro diol, etilenglicol, y también con un alcohol más sencillo, isopropanol, se han desarrollado dos métodos de desoxigenación catalítica de diferentes sulfóxidos empleando complejos de dioxomolibdeno(VI), mejorando tanto el coste como el impacto ambiental de este proceso.

- De igual modo se ha extendido la posibilidad de emplear como aceptor de oxígeno un reactivo anclado sobre un soporte sólido, tal como el 3-mercaptopropilo soportado sobre sílica gel. Se ha comprobado que una gran variedad de grupos funcionales son compatibles con estas condiciones de reducción de sulfóxidos empleando como reductor el grupo tiol soportado, con la ventaja experimental añadida de aislar los productos de reacción mediante una simple filtración.

## *Capítulo 2*

*“Un nuevo uso del glicerol:  
Reducción selectiva de sulfóxidos  
catalizada por complejos de  
dioxomolibdeno(VI)”*



## 2.1 INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el rápido crecimiento de la industria del biodiesel ha causado un incremento continuo en la producción de glicerol (1,2,3-propanotriol) como principal subproducto de este proceso. Se está generando así un gran excedente de este compuesto, que no está siendo capaz de absorber el mercado. Por ello, su transformación en productos químicos de alto valor añadido y la búsqueda de nuevos usos y aplicaciones es un campo objeto de un amplio estudio en la industria e investigación química actual.

Teniendo en cuenta los resultados descritos en el Capítulo anterior empleando dioles como el pinacol y el etilenglicol en la reducción de compuestos orgánicos; y continuando con la búsqueda de agentes medioambientalmente benignos en reacciones de transferencia de átomos de oxígeno catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI), nos propusimos como siguiente objetivo estudiar la viabilidad del glicerol como agente reductor de sulfóxidos.

## 2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### A. Propiedades fisicoquímicas del glicerol

En su forma pura, el glicerol es un líquido de sabor dulce, claro, incoloro, inodoro y viscoso. Debido a la presencia de tres grupos hidroxilos, es un disolvente prótico polar con una constante dieléctrica de 42.5 (a 25 °C) que es intermedia entre la del agua y un líquido iónico.<sup>170</sup> El glicerol es completamente soluble en agua y en alcoholes de cadena corta; poco soluble en muchos disolventes orgánicos comunes (acetato de etilo, diclorometano, éter dietílico, etc.) e insoluble en hidrocarburos, lo cual permite realizar extracciones líquido-líquido para aislar los productos de reacción. Es un líquido no volátil bajo presión atmosférica, con un punto de ebullición alto (290 °C), por lo que se pueden realizar reacciones a altas temperaturas y su separación mediante destilación también es posible. A temperaturas inferiores a 17.8 °C, el glicerol cristaliza. Su densidad específica es relativamente alta (1.26 Kg/m<sup>3</sup>) y su peso molecular es 92.09 g/mol. Además, se considera un compuesto no tóxico (DL<sub>50</sub>= 12600 mg/Kg), no inflamable, biodegradable y que no requiere precauciones especiales de manejo o almacenamiento.<sup>171</sup>

### B. Producción y usos del glicerol en la industria química

El glicerol es un producto ampliamente disponible y se puede encontrar de forma natural en el esqueleto molecular de aceites, grasas y otros compuestos importantes en el metabolismo de los organismos vegetales y animales. Por ejemplo, es uno de los principales productos de la degradación digestiva de lípidos (previo al ciclo de Krebs); se convierte en glucosa en el hígado, y su derivado glicerol-3-fosfato es precursor de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares.

En cuanto a su preparación industrial, se obtiene como subproducto en procesos como la transesterificación de ácidos grasos, la producción de jabón (saponificación) y en fermentaciones microbianas. También puede sintetizarse a partir de óxido de propileno.<sup>172</sup>

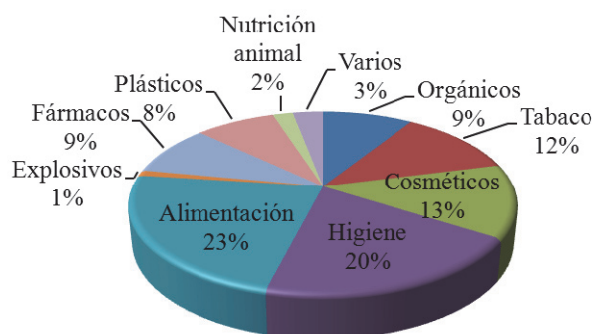
---

<sup>170</sup> A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Linder, *Green Chem.* **2008**, *10*, 13.

<sup>171</sup> Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.

<sup>172</sup> Z.X. Wang, J. Zhuge, H. Fang, B.A. Prior, *Biotechnol. Adv.* **2001**, *19*, 201.





**Figura 2.1.** Principales aplicaciones industriales del glicerol en la actualidad.<sup>173</sup>

Todo esto implica que en la próxima década, la "nueva" química de glicerol seguirá jugando un papel crucial tanto en la industria química, como en el futuro de las biorrefinerías; y el glicerol podría convertirse en una forma ecológica y económica de reemplazar los productos derivados del petróleo, e incluso en un biocombustible de segunda generación.<sup>174</sup>

### C. Transformaciones químicas del glicerol en productos de interés

El glicerol se ha convertido en un fuerte vínculo entre materias primas renovables y productos químicos derivados de estas materias primas. Las posibilidades de transformación de este triol son múltiples, por lo que existen numerosos procesos descritos en la literatura que están siendo investigados. Los productos que se pueden obtener tienen sus principales aplicaciones como precursores sintéticos, disolventes y en la industria alimentaria, farmacéutica, plástica, energética y cosmética.<sup>175</sup>

Esta revisión pretende dar una imagen general de las principales transformaciones químicas del glicerol, atendido al tipo de transformación que implica y a los procedimientos y tecnologías que conllevan su desarrollo.

#### C.1 Reacciones de oxidación

El elevado grado de funcionalidad del glicerol implica que su oxidación puede generar productos muy variados (Esquema 2.2). Así, dihidroxiacetona, ácido hidroxipirúvico, ácido mesoxálico, gliceraldehído, ácido glicérico, ácido tartrónico e

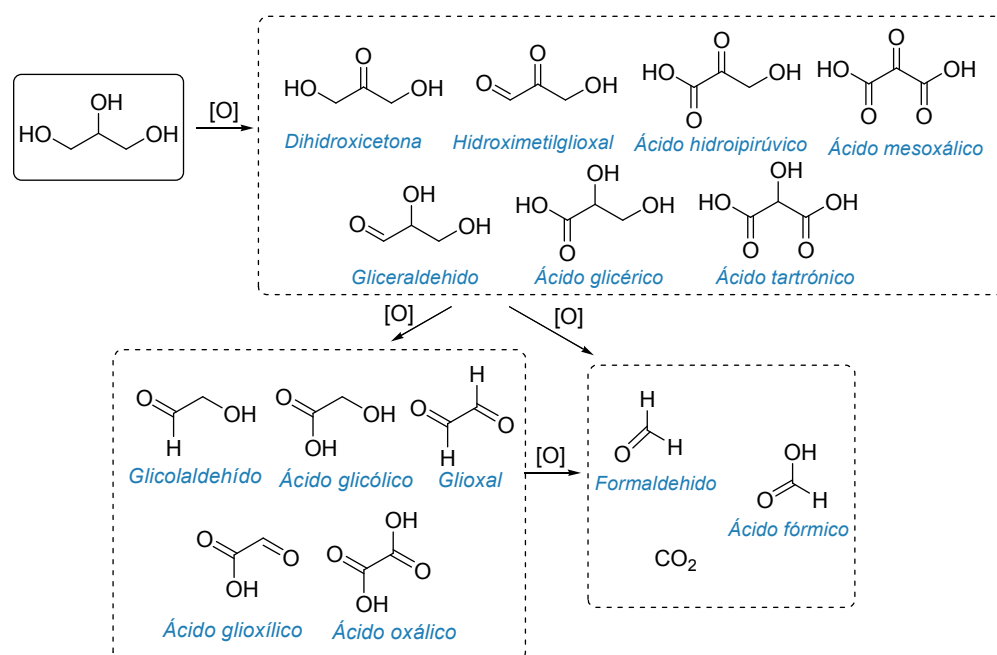
<sup>174</sup> J.A. Melero, J. Iglesias, G. Morales, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1285.

<sup>175</sup> Z. Chun-Hui, J.N. Beltramini, F. Yong-Xian, G.Q. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527.



hidroximetil glioxal, son los siete productos de oxidación C<sub>3</sub> conocidos. Junto con éstos, además se pueden encontrar los denominados C<sub>2</sub>: ácido oxálico, ácido glicólico, ácido glioxílico, glicolaldehído, y glioxal; y los C<sub>1</sub>: formaldehído, ácido fórmico y CO<sub>2</sub>, todos ellos generados por ruptura oxidante.

Hasta hace pocos años todos estos productos tenían un uso limitado, ya que se producían por procesos de oxidación muy costosos y contaminantes (KMnO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> o H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>). En la actualidad la oxidación catalítica con oxidantes baratos y limpios como aire, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ó NaClO (acuoso), proporcionan alternativas prácticas para la obtención de estos derivados del glicerol.



Esquema 2.2

Los tres grupos hidroxilo del glicerol presentan una reactividad similar, lo que hace que la quimioselctividad de la oxidación sea el gran reto asociado a estas reacciones catalíticas. La temperatura, el pH, el tipo de recipiente de reacción, el tamaño de partícula de los metales y las técnicas de preparación del catalizador son cruciales para el control de la selectividad en la formación de los productos deseados, minimizando los compuestos derivados de la sobreoxidación que, además, son difíciles de separar.<sup>176</sup>

<sup>176</sup> W.C. Ketchie, Y.L. Fang, M.S. Wong, M. Murayama, R.J. Davis, *J. Catal.* **2007**, *250*, 94.

En este sentido, los grupos de los investigadores Hutchings,<sup>177</sup> Porta y Prati,<sup>178</sup> Kimura,<sup>179</sup> Dimiriel,<sup>180</sup> y McMorn,<sup>181</sup> entre otros, han estudiado diferentes condiciones para la oxidación del glicerol. Sus resultados han demostrado que, en general, cuando se utilizan condiciones ácidas de reacción en presencia de catalizadores de Pd y Pt, se promueve la oxidación del alcohol secundario generando dihidroxiacetona, mientras que condiciones básicas promueven la oxidación del alcohol primario produciendo gliceraldehído.

El grupo de Kimura y col.<sup>179</sup> describió el empleo de aire como oxidante sobre una disolución acuosa de glicerol al 50% en presencia de un catalizador bimetalico de Pt-Bi soportado sobre carbón para la obtención de la dihidroxiacetona con una selectividad y conversión del 80%. Además, demostraron que la adición de bismuto a catalizadores de platino mejoraba en gran medida la selectividad de la oxidación del alcohol secundario (Esquema 2.3, A).

La principal desventaja de los catalizadores de Pt y Pd soportados es su desactivación al aumentar el tiempo de reacción. Por ello, McMorn y col. estudiaron la oxidación de glicerol empleando una gama de silicatos que contienen diversos metales de transición y catalizadores de aluminofosfato.<sup>181</sup> El más favorable de estos experimentos, en el que se logró aislar gliceraldehído con un 22% de conversión y 37% selectividad, se llevó a cabo con un catalizador de Ti-Si soportado sobre gel y una disolución al 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como oxidante a pH 7 (Esquema 2.3, B).

En cuanto a la obtención selectiva del ácido glicérico, Porta y col.<sup>178</sup> han descrito nuevos catalizadores como nanopartículas de oro soportadas en grafito, que con oxígeno y a pH básico proporcionan el mayor rendimiento (Esquema 2.3, C). También se puede obtener este ácido a partir de glicerol mediante oxidación anódica utilizando electrodos de óxidos de plata.<sup>182</sup>

---

<sup>177</sup> G.J. Hutchings, *Spec. Chem. Ma.* **2003**, 23, 12.

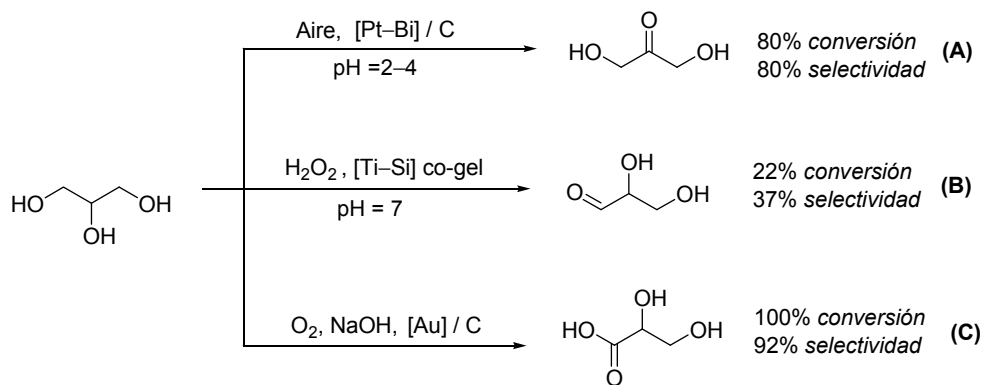
<sup>178</sup> D. Wang, A. Villa, F. Porta, D. Su, L. Prati, *Chem. Commun.* **2006**, 1956.

<sup>179</sup> H. Kimura, *Polym. Adv. Technol.* **2001**, 12, 697.

<sup>180</sup> S. Dimiriel, K. Lehnert, M. Lucas, P. Claus, *Appl. Catal.* **2007**, 70, 637.

<sup>181</sup> P. McMorn, G. Roberts, G. J. Hutchings, *Catal. Lett.* **1999**, 63, 193.

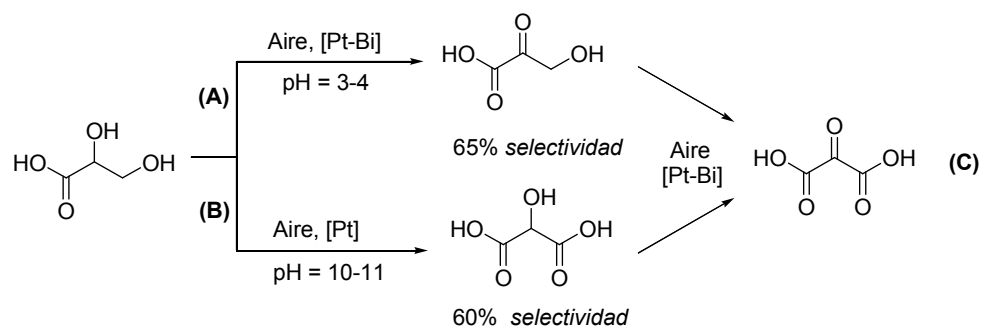
<sup>182</sup> E.C. Venancio, W.T. Napporn, A.J. Motheo, *Electrochim Acta.* **2002**, 47, 1495.



Esquema 2.3

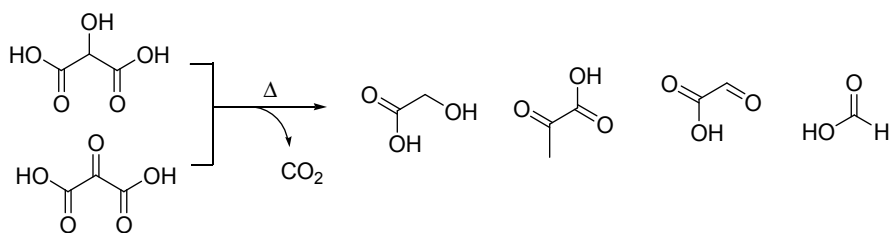
Análogamente al glicerol, el ácido glicérico se monooxida selectivamente al ácido tartrónico con un 94% de conversión y 60% de selectividad en presencia de catalizadores de Pt con aire a pH básico; mientras que a pH ácido con catalizadores bimetálicos de Pt-Bi, se oxida el alcohol secundario generándose mayoritariamente el ácido hidroxipirúvico, con un 65% de selectividad y una conversión del 75% (Esquema 2.4, A y B).<sup>175</sup>

Partiendo de estos dos últimos ácidos la obtención selectiva del compuesto más oxidado, el ácido mesoxálico, es sencilla mediante la oxidación controlada con aire utilizando catalizadores de Pt-Bi (Esquema 2.4, C). Aunque este ácido también se puede producir en sobreoxidaciones de la dihidroxiacetona, el gliceraldehído o el propio glicerol.<sup>170</sup>



Esquema 2.4

Por último, controlando las condiciones de descarboxilación con calor, se puede acceder a los ácidos oxálico, glicólico y glioxílico desde el ácido mesoxálico y el ácido tartrónico, generándose también ácido fórmico y CO<sub>2</sub> (Esquema 2.5).<sup>170,175</sup>



Esquema 2.5

### C.2 Reacciones de reducción

Mediante hidrogenólisis catalítica a partir de glicerol y en ausencia de disolventes nocivos para el medio ambiente, se pueden obtener de forma selectiva 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol y etilenglicol si se fragmenta la cadena. Además, a partir de estos compuestos, tradicionalmente preparados a partir de derivados del petróleo, se puede llegar a producir 1-propanol, etanol y metanol.

Para la obtención de los dos propanodiolos, la reacción se divide en dos etapas. En primer lugar se produce la deshidratación catalítica en condiciones ácidas o básicas obteniendo  $\alpha$ -hidroxiacetona, o  $\beta$ -hidroxipropanal, y en segundo lugar se realiza la hidrogenación catalítica. La quimioselectividad de esta reducción depende en todo caso de los sistemas catalíticos y de las diferentes condiciones de reacción.

Para la obtención del 1,2-propanodiol con una selectividad del 100%, Chaminand y col. utilizaron una disolución acuosa de glicerol con CuO/ZnO como sistema catalítico, previa deshidratación ácida (Esquema 2.6, A). Por otra parte, este mismo grupo al utilizar catalizadores de Rh y Ru soportados sobre carbono, obtuvieron selectivamente  $\beta$ -hidroxipropanal en condiciones más suaves. Posteriormente, con estos catalizadores y añadiendo aditivos como ácido túngstico ( $H_2WO_4$ ) en la etapa de hidrogenólisis, se alcanzó una selectividad del 50% hacia el 1,3-propanodiol, el cual puede transformarse en 1-propanol (Esquema 2.6, B).<sup>183</sup>

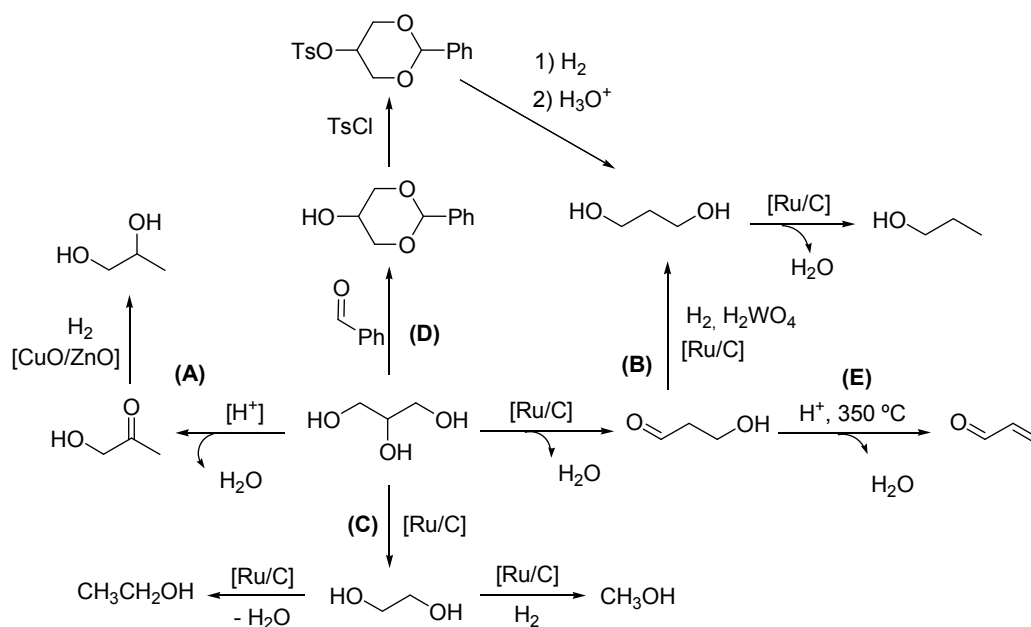
En los casos en los que no se produce la deshidratación del glicerol se observa que los catalizadores de Ru/C en condiciones neutras favorecen la ruptura generando etilenglicol, que puede transformarse a su vez en etanol y metanol (Esquema 2.6, C).<sup>175</sup> Estos dos alcoholes pueden utilizarse en la industria química o incluso recircularse al propio proceso

<sup>183</sup> J. Chaminand, L. Djakovitch, P. Gallezot, P. Marion, C. Pinel, C. Rosier, *Green Chem.* **2004**, *6*, 359.

de obtención de biodiesel, lo cual es una clara ventaja añadida a investigar en las biorrefinerías.

Una estrategia diferente para la producción selectiva de 1,3-propanodiol consiste en transformar selectivamente el hidroxilo secundario del glicerol en un grupo tosilo para luego eliminarlo por hidrogenólisis catalítica (Esquema 2.6, D).<sup>184</sup>

Por último, otro importante precursor químico accesible por reducción del glicerol es la acroleína. Los principales ejemplos han sido descritos por Ramaya y col.<sup>185</sup> utilizando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $350\text{ }^\circ\text{C}$ , produciendo acroleína con una selectividad del 84% por deshidratación desde  $\beta$ -hidroxipropanal (Esquema 2.6, E). El control de las condiciones de esta reacción se ha estudiado en muchos trabajos. Uno de los más representativos emplea agua en condiciones supercríticas y catálisis ácida, obteniéndose conversiones y rendimientos del 90%.<sup>186</sup>



Esquema 2.6

<sup>184</sup> K. Wang, M.C. Hawley, S.J. DeAthos, *Ind. Eng. Chem.* **2003**, *42*, 2913.

<sup>185</sup> S. Ramaya, A. Brittain, C. De Almeida, W. Mok, *J. Fuel.* **1987**, *66*, 1364.

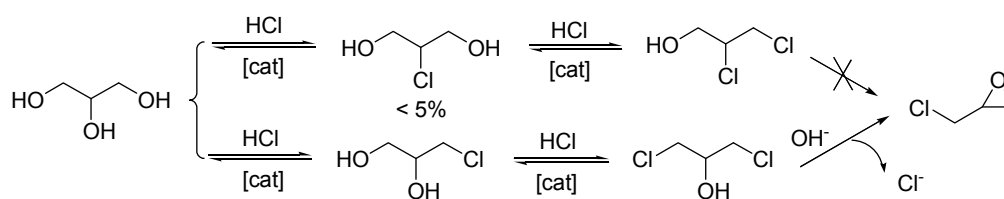
<sup>186</sup> M. Watanabe, T. Iida, Y. Aizawa, T. M. Aida, H. Inomata, *Bioresour. Technol.* **2007**, *98*, 1285.

### C.3 Reacciones de intercambio de grupos funcionales

#### Halogenación

Los estudios de halogenación del glicerol se han centrado en la producción de 1,3-dicloropropanol, como intermedio en la síntesis de epiclorhidrina, elemento básico en la fabricación de plásticos, resinas epoxi y otros polímeros. Ya en los años 90 el método para su síntesis a partir de glicerol consistía en la adición de HCl en condiciones térmicas (80-100 °C) con ácido acético como catalizador.<sup>173</sup>

En 2006, Siano y col. patentaron una variante de este proceso empleando ácidos orgánicos de baja volatilidad como catalizadores.<sup>187</sup> Más adelante, otra patente describe una novedosa combinación de catalizadores metálicos que requiere un menor consumo de energía, cloro y agua, reduciendo así efluentes clorados altamente contaminantes.<sup>188</sup> En cualquiera de estos métodos, la reacción se inicia con una primera cloración del glicerol, formando principalmente 1-cloropropanodiol junto con pequeñas cantidades de 2-cloropropanodiol (menos del 5%). La segunda cloración da lugar fundamentalmente a 1,3-dicloropropanol, combinado con la equivalente pequeña cantidad de 1,2-dicloropropanol como subproducto. Finalmente la formación de epiclorhidrina tiene lugar solamente por la deshidrocloración básica con NaOH del 1,3-dicloropropanol (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

#### Esterificación y carboxilación

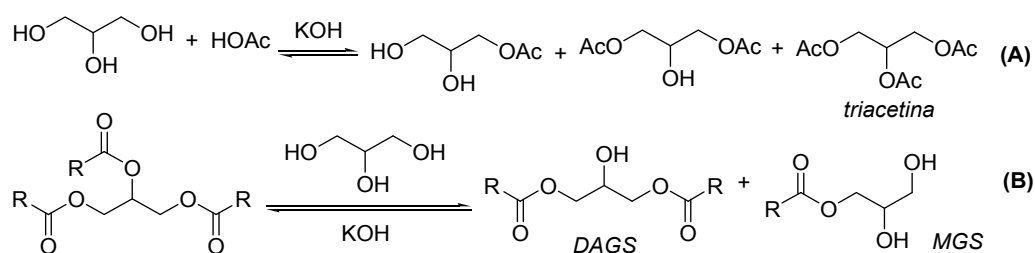
Las esterificaciones del glicerol habitualmente se llevan a cabo con ácidos carboxílicos. Por ejemplo, Melero y col.<sup>189</sup> han descrito la esterificación con ácido acético produciendo los correspondientes acetatos de glicerina mono-, di-, y trisustituídos.

<sup>187</sup> D. Siano, E. Santacesaria, V. Fiandra, R. Tesser, M. Di Serio, WOP 2006111810, **2006**.

<sup>188</sup> Epicerol®, *Solvay*, **2007**.

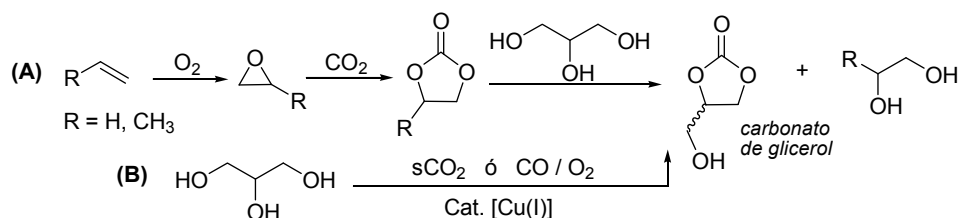
<sup>189</sup> J.A. Melero, R. van Grieken, G. Morales, M. Paniagua, *Energy Fuels*, **2007**, 21, 1787.

El triacetilglicerol (TAG) obtenido, también llamado triacetina, es un compuesto muy utilizado como disolvente y aditivo (Esquema 2.8, A). Otro método de esterificación muy económico es la glicerólisis de los triglicéridos, o lo que es lo mismo, hacer reaccionar los triglicéridos con el propio glicerol, empleando catalizadores alcalinos a altas temperaturas (200-250 °C). Como la quimioselectividad del proceso es baja, se obtienen mezclas de monoacilglicéridos (MGS) y diacilglicéridos (DAGS) (Esquema 2.8, B).<sup>190</sup>



Esquema 2.8

La carboxilación del glicerol es una reacción muy utilizada que permite la preparación del carbonato de glicerol, un líquido estable y cuyas propiedades se están estudiando para su uso como disolvente. Esta reacción se lleva a cabo por la transesterificación del carbonato de etileno o carbonato de propileno, con catalizadores como óxido de cinc.<sup>173</sup> La reacción se lleva a cabo de forma selectiva a 120 °C, en presencia de un agente deshidratante (Esquema 2.9, A).<sup>191</sup> En este sentido, Vieville y col. han desarrollado un método prometedor empleando condiciones supercríticas que permite la producción directa de carbonato de glicerol con CO<sub>2</sub> (Esquema 2.9, B).<sup>192</sup>



Esquema 2.9

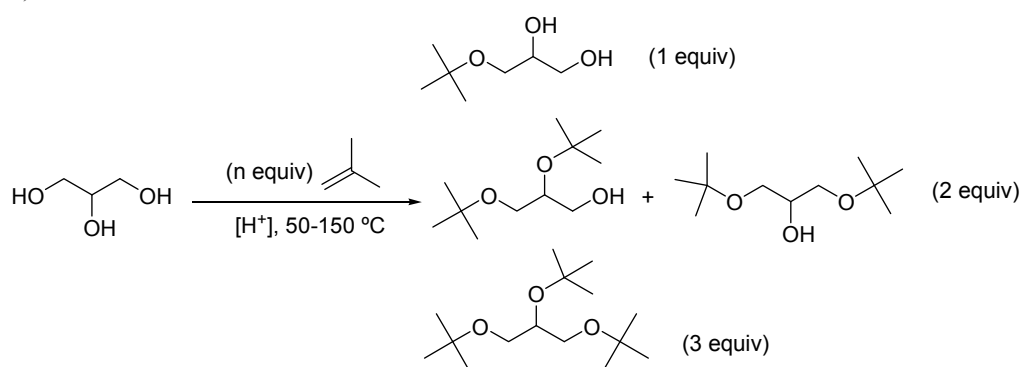
<sup>190</sup> U.T. Bornscheuer, *Enzyme Microb. Technol.* **1995**, 17, 578.

<sup>191</sup> J.H. Teles, N. Rieber, W. Harder, *U.S. Patent* 5359094, **1994**.

<sup>192</sup> C. Vieville, J.W. Yoo, S. Pelet, Z. Mouloungui, *Catal. Lett.* **1998**, 56, 245.

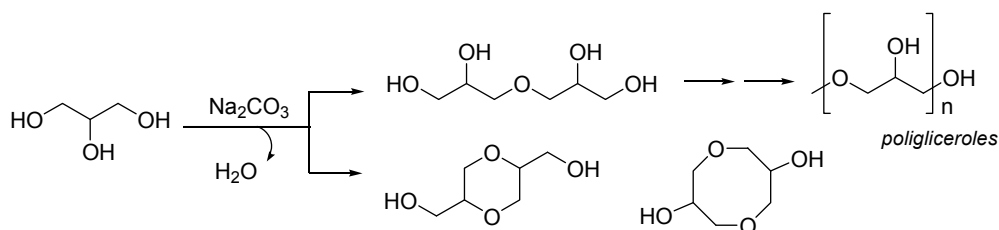
### Eterificación

Las reacciones de eterificación del glicerol han sido ampliamente estudiadas pues los *t*-butil éteres de glicerol (GTBE) son excelentes aditivos no tóxicos para gasolinas, e incluso pueden ser usados propiamente como combustibles. Normalmente se preparan por eterificación con isobuteno a 50–150 °C, con catálisis fuertemente ácida en zeolitas o resinas *Amberlyst*. Modificando los equivalentes de olefina se logra controlar la formación selectiva de los éteres, aunque la poca diferencia en la reactividad del alcohol primario y secundario supone que con dos equivalentes se obtengan mezclas de isómeros (Esquema 2.10).<sup>189</sup>



Esquema 2.10

En este contexto, también se ha estudiado la formación de los primeros polímeros derivados del glicerol (poligliceroles), utilizando materiales mesoporosos o zeolitas, mediante catálisis con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Esquema 2.11).<sup>193</sup> La mayor dificultad en estos procesos catalíticos es controlar el tamaño de la cadena y la formación competitiva de heterociclos por la autoprotección de los compuestos deshidratados intermedios con el propio glicerol.



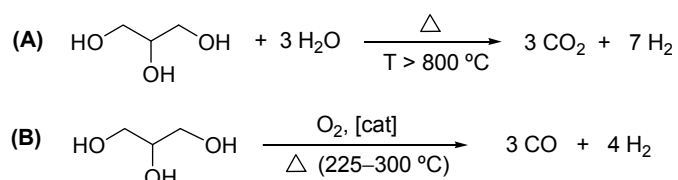
Esquema 2.11

<sup>193</sup> J. Barrault, F. Jérôme, Y. Pouilloux, *Lipid Technol.*, **2005**, *17*, 131.



### C.4 Reacciones de Pirólisis y Gasificación

La pirólisis del glicerol a temperaturas relativamente bajas (400 °C) con vapor ó agua supercrítica conduce a la formación de acroleína, metanol y acetaldehído como principales productos, fruto de la deshidratación y fragmentación. En 2002, Buhler y col.<sup>194</sup> estudiaron la reacción a temperaturas superiores (>800 °C), observando otros productos derivados de la degradación completa del glicerol, como CO<sub>2</sub> e hidrógeno (Esquema 2.12, A).



Esquema 2.12

La gasificación es un proceso relacionado con la pirólisis, pero llevado a cabo en presencia de oxígeno. El glicerol acuoso se convierte en hidrógeno y monóxido de carbono (gas de síntesis o *syngas*) con catalizadores metálicos y bajo condiciones relativamente suaves (225–300 °C) para este tipo de procesos (Esquema 2.12, B).<sup>195</sup> Varios grupos de investigación han estudiado esta reacción con diferentes catalizadores. En 2006, el grupo de Soares y Simonetti<sup>196</sup> y en 2007 el de Zhang,<sup>197</sup> investigaron la producción de H<sub>2</sub> obteniendo más del 85% de selectividad con catalizadores de Pt, Ru y Re a temperaturas de 400–600 °C.

Cualquiera de estos procesos tiene un interés especial desde el punto de vista de las “nuevas” energías, ya que se genera hidrógeno a partir de una fuente renovable. También el gas de síntesis es crucial para el futuro de biorrefinerías porque se puede utilizar como fuente de productos químicos para el proceso *Fischer-Tropsch* (producción de hidrocarburos líquidos) o para la obtención de metanol y recirculación en la propia obtención de biodiesel.<sup>197</sup>

En relación a estas reacciones un novedoso proceso, por el cual se obtienen nanotubos de carbono, consiste en la gasificación de glicerol por inyección de vapor a 700 °C,

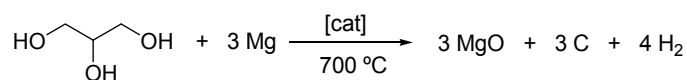
<sup>194</sup> W. Buhler, E. Dinjus, H.J. Ederer, A. Kruse, *J. Supercrit. Fluids* **2002**, 22, 37.

<sup>195</sup> D.A. Simonetti, E.L. Kunkes, J.A. Dumesic, *J. Catal.*, **2007**, 247, 298.

<sup>196</sup> R.R. Soares, D.A. Simonetti, J.A. Dumesic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3982.

<sup>197</sup> B. Zhang, X. Tang, Y. Li, Y. Xu, W. Shen, *Int. J. Hydrogen Energy* **2007**, 32, 2367.

catalizada por Ni-Mg-Al. Actualmente, por cada tonelada de glicerol se generan unos 500 m<sup>3</sup> de H<sub>2</sub> y 2,8 Kg. de nanotubos de carbono (Esquema 2.13).<sup>198</sup>



Esquema 2.13

#### D. Uso del glicerol como disolvente

Para que un disolvente se considere *verde* no debe ser tóxico, inflamable, volátil ó mutagénico, entre otras características. Además, tiene que ser barato, fácil de manejar y reciclable.<sup>199</sup> En este sentido, no existe un disolvente universal y la búsqueda de sustitutos para los disolventes orgánicos clásicos se ha convertido en un desafío en el mundo académico e industrial. El glicerol, por sus propiedades ya mencionadas, se ha propuesto como un disolvente adecuado en innumerables ejemplos. Sin embargo, también presenta algunos inconvenientes por su alta viscosidad, la reactividad de sus grupos hidroxilo y sus propiedades de coordinación produciendo, por ejemplo, la desactivación de complejos organometálicos.<sup>170</sup>

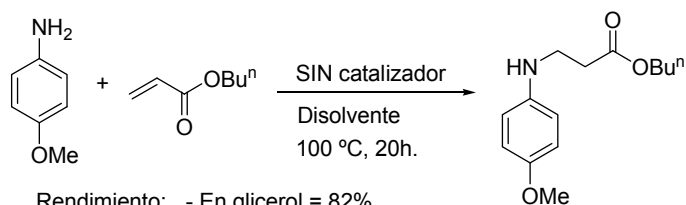
Como primeros ejemplos, Wolfson y col. examinaron reacciones orgánicas como las de Heck, Suzuki y diversas reacciones de hidrogenación, sustituyendo los disolventes tradicionales por glicerol, mejorando así la sostenibilidad ambiental de las reacciones, pero no observaron en ningún caso incrementos apreciables en la selectividad o el rendimiento químico.<sup>200</sup> En 2008, Gu y Jérôme fueron los primeros en demostrar ventajas notables del uso de glicerol frente a otros disolventes. En particular, en la reacción aza-Michael entre *p*-anisidina y *n*-butil-acrilato (Esquema 2.14), ó en la adición Michael de indol con nitroestireno, en la cual sólo utilizando glicerol como disolvente se obtuvo el producto deseado.<sup>201</sup>

<sup>198</sup> C. Wu, Z. Wang, P.T. Williams, *J. Sci. Rep.* **2013**, 3, 2742.

<sup>199</sup> C. Capello, U. Fisher, K. Kungerbühler, *Green Chem.* **2007**, 9, 927.

<sup>200</sup> A. Wolfson, C. Dlugy, Y. Shotland, *Environ. Chem. Lett.* **2007**, 5, 67.

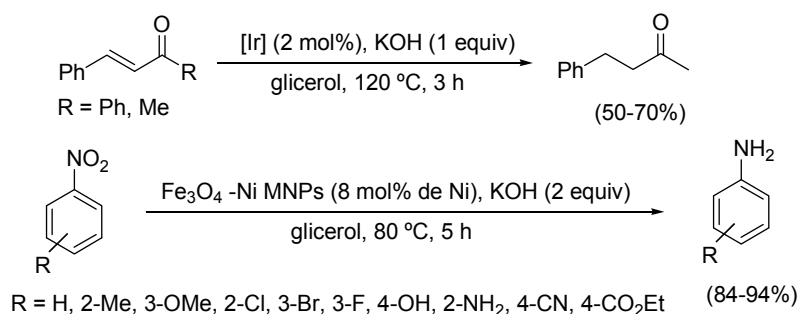
<sup>201</sup> Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2007.



Rendimiento: - En glicerol = 82%  
 - En glicerol crudo = 81%  
 - En 1,2-propanodiol = 30%  
 - En agua o sin disolvente < 5%  
 - En tolueno, DMSO, DMF o DCC = 0%

Esquema 2.14

Por otro lado, debido a su gran capacidad para disolver especies iónicas, el glicerol es un disolvente eficaz para la inmovilización de catalizadores homogéneos polares y su posterior recuperación y reutilización.<sup>202</sup> En este contexto, cabe resaltar del trabajo de Wolfson y col. la alta quimioselectividad en la hidrogenación catalítica de compuestos orgánicos insaturados, como es el caso de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con catalizadores de Iridio, y en la reducción de nitroarenos catalizada con Ni-Raney (Esquema 2.15).<sup>203</sup>



Esquema 2.15

Por último, el glicerol también ha sido propuesto como disolvente en procesos biocatalíticos y en la síntesis de materiales metálicos y poliméricos.<sup>204</sup> Además, los productos derivados de las transformaciones del glicerol que hemos revisado, generan también mezclas muy adecuadas como disolventes, permitiendo ajustar las propiedades a los tipos de reacciones y separaciones en rutas sintéticas e industria química.

<sup>202</sup> A.E. Díaz-Álvarez, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 51.

<sup>203</sup> D. Tavor, I. Gefen, C. Dlugy, A. Wolfson, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3409.

<sup>204</sup> E.N. Konyushenko, S. Reynaud, V. Pellerin, M. Trchová, I. Sapurina, *Polymer* **2011**, *52*, 1900.

## 2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

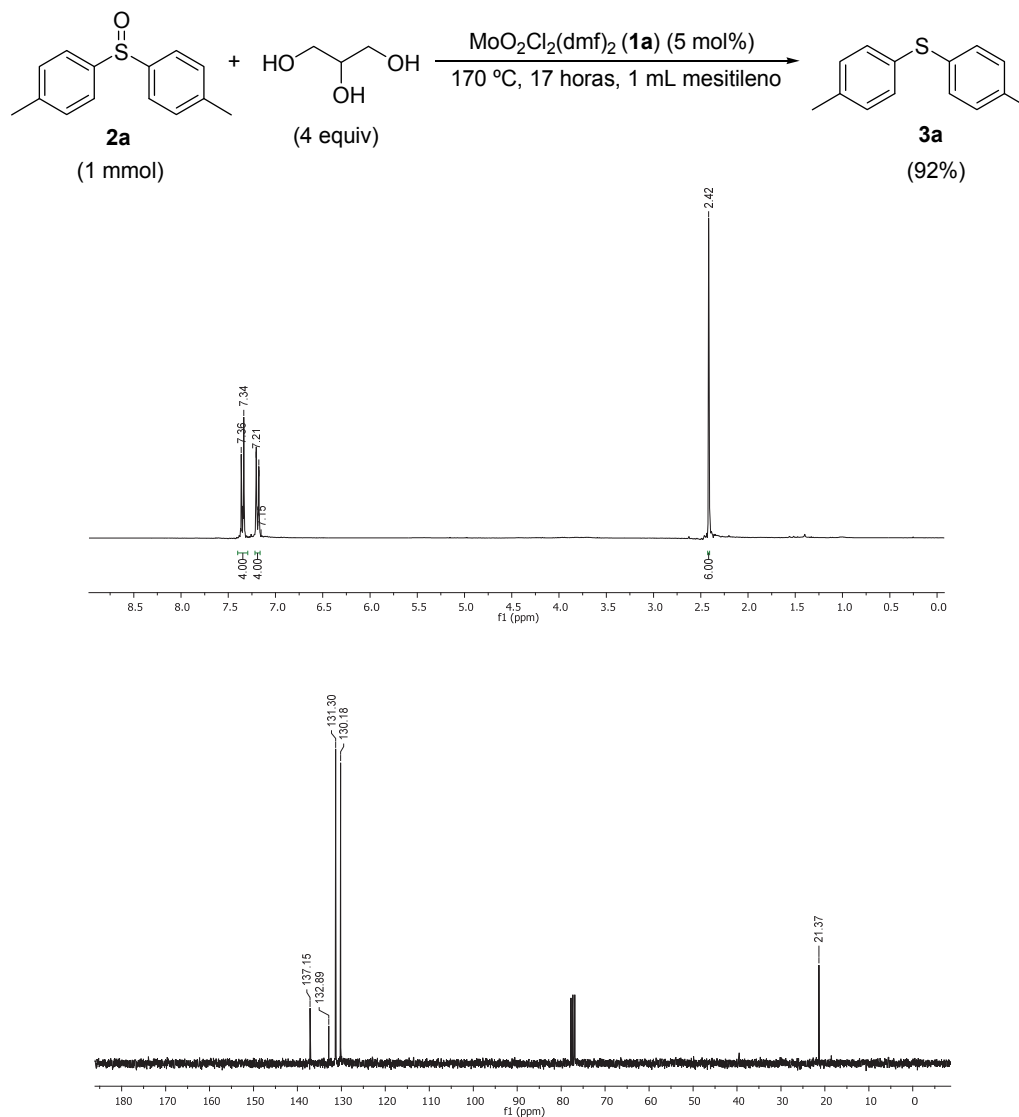
Como se ha expuesto en los antecedentes previos, la transformación del glicerol en productos químicos de alto valor añadido y su uso como disolvente sostenible en muchos procesos industriales están siendo investigados en profundidad. Sin embargo, el uso del glicerol como reactivo en reacciones orgánicas tiene un desarrollo considerablemente inferior.

En este sentido, siguiendo con la búsqueda de nuevos reductores medioambientalmente limpios en reacciones catalíticas de transferencia de átomos de oxígeno, y dada la similitud estructural del glicerol con el pinacol y el etilenglicol estudiados en el primer capítulo de la presente memoria, pensamos que el glicerol podría ser también un reactivo eficiente para la reducción quimioselectiva de sulfóxidos.

### A. Estudio de las condiciones de reacción para la reducción del bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) con glicerol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

Basándonos en nuestra experiencia en la desoxigenación de sulfóxidos con otros alcoholes descrita en el Capítulo anterior, se ensayó la reacción de bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) utilizando 4 equivalentes de glicerol como reductor y un 5 mol% del complejo de dioxomolibdeno(VI), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**).

Como punto de partida empleamos las mismas condiciones que habíamos utilizado en la reducción con pinacol descrita anteriormente. En estas condiciones, calentando a 90 °C, no se apreció ninguna conversión al sulfuro **3a** incluso prolongando los tiempos de reacción. Sin embargo al calentar a 170 °C durante 17 horas la misma mezcla de reacción, condiciones empleadas en la reducción con etilenglicol, se observó conversión completa al bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**). Al igual que en las desoxigenaciones con pinacol, etilenglicol e isopropanol, el producto reducido **3a** se pudo aislar por simple extracción con éter, con excelente rendimiento (92%) y de manera pura, como se puede apreciar en los espectros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN del crudo de reacción recogidos en la Figura 2.2. Tanto el catalizador como el exceso de glicerol se eliminan en la fase acuosa.



**Figura 2.2.**  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la reacción de **2a** con glicerol catalizada por **1a**, tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

A partir de este resultado se realizaron diferentes experimentos para comprobar si otros complejos de dioxomolibdeno(VI) eran capaces de catalizar el proceso de reducción. Además, con el objetivo de determinar las condiciones óptimas de reacción con este nuevo reductor se modificaron otras variables como la cantidad de catalizador, el disolvente, los equivalentes de glicerol, y la temperatura de reacción.

### A.1 Elección de la temperatura de reacción

Una vez comprobado que a 90 °C no se producía evolución alguna incluso tras largos tiempos de reacción (Tabla 2.1, entrada 1), decidimos elevar la temperatura realizando diferentes experimentos controlando el tiempo de reacción. A 130 °C, durante 48 horas (Entrada 2) se apreció una mínima conversión, y sólo elevando la temperatura hasta los 150 °C se observó una conversión del 50% del sulfóxido **2a** tras 17 horas (Entrada 3). Sin embargo, a este mismo tiempo calentando a 170 °C la conversión fue completa (Entrada 4). El tiempo de reacción se pudo reducir a tan sólo 2 horas cuando la temperatura empleada fueron 200 °C aislándose el tioéter **3a** con un rendimiento del 94% (Entrada 5). Todos estos experimentos iniciales se llevaron a cabo con 10 equivalentes de glicerol (para que ejerciera también de disolvente) y un 5 mol% de **1a**.

**Tabla 2.1.** Influencia de la temperatura en la reducción de **2a** con glicerol catalizada por **1a**.

Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	90	48	– (0)
2	130	48	– (<5)
3	150	17	– (50)
4	170	17	96 (100)
5	200	2	94 (100)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

### A.2 Estudio de la influencia del disolvente

Para analizar la influencia del disolvente se trató el sustrato modelo **2a** con glicerol y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) en la relación molar sustrato/reductor/catalizador (1 equiv / 4 equiv / 5 mol%), empleando disolventes con puntos de ebullición adecuados a nuestras temperaturas de trabajo.

En un primer momento, se realizaron varios experimentos a 150 °C durante 24 horas, condiciones en las que la conversión de la reacción con el propio glicerol como disolvente era del 50% (Tabla 2.1, entrada 3), empleando disolventes con baja capacidad coordinante para evitar la posible desactivación del complejo catalítico. Todas estas reacciones llevadas a cabo en diglima, benzonitrilo (PhCN), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), *o*-xileno y 1,2-diclorobenceno (*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>), y con las proporciones anteriormente indicadas, en ningún caso condujeron a conversiones superiores al 50%. Así, fijándonos en los resultados previos del estudio de temperaturas, en los que se observó la conversión completa al sulfuro **3a**, decidimos continuar la optimización realizando los experimentos a 170 °C durante 17 horas.

Como se observa en la Tabla 2.2, se probaron como disolventes NMP, PhCN, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, y mesitileno, obteniéndose conversión completa del sulfóxido **2a** y rendimientos variables entre el 72-97% (Entradas 1-4), siendo el más elevado el obtenido en el caso del mesitileno (Entrada 4, 97%). En estas condiciones, en ausencia de disolvente adicional se obtuvo un rendimiento algo inferior (Entrada 5, 88%). Sin embargo, incrementando la cantidad de glicerol a 10 y 20 equivalentes para mejorar la homogeneidad de la reacción se logró aumentar el rendimiento a valores comparables a los de la reacción realizada en mesitileno (Entradas 6-7).

**Tabla 2.2.** Influencia del disolvente en la reducción de **2a** con glicerol catalizada por **1a**.

Entrada	Disolvente (1 mL)	Glicerol (equiv)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	NMP	4	72
2	Benzonitrilo	4	85
3	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	4	79
4	Mesitileno	4	97
5	–	4	88
6	–	10	94
7	–	20	95

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

En vista de estos resultados elegimos como condiciones óptimas para continuar con el estudio, el empleo de 10 equivalentes de glicerol como reductor y disolvente. Estas condiciones garantizan la homogeneidad de la reacción a la temperatura de trabajo y evitan el empleo de otros disolventes orgánicos lo que incrementa el atractivo medioambiental del proceso.

### A.3 Influencia de la cantidad y tipo de catalizador empleado

Otros complejos de dioxomolibdeno(VI) preparados en el capítulo anterior, tales como  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  (**1d**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})$  (**1g**), ó el complejo comercial  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  (**1h**), también resultaron activos para esta transformación con glicerol. Como en la reducción con pinacol o etilenglicol, decidimos seguir empleando el complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) como catalizador pues conduce a los mejores rendimientos de reacción y evita la formación de subproductos como  $\text{OPPh}_3$ , que implican la necesidad de purificación por columna cromatográfica del producto reducido (Tabla 2.3, entradas 1-4).

A continuación se optimizó la carga de catalizador **1a**. Así, al reducir su carga del 5 al 2.5 mol% se alcanzó una conversión del 90% tras 17 horas de calentamiento a 170 °C, no observándose más evolución a las 24 horas (Tabla 2.3, entrada 5). Sin embargo, empleando esa misma carga de catalizador se pudo alcanzar conversión completa y un excelente rendimiento tras sólo 2 h, cuando se incrementó la temperatura hasta 200 °C (Entradas 6-7).

También se realizaron experimentos adicionales a esta última temperatura intentando minimizar la carga de catalizador, aún a costa de incrementar el tiempo de reacción. Se pudo reducir la carga del complejo de dioxomolibdeno(VI) **1a** hasta un 0.1 mol% calentando el sustrato modelo en glicerol durante 36 horas. Si la carga empleada es del 0.25 mol% el tiempo se pudo reducir a 24 horas (Entradas 8-9).

Además, y como se esperaba, las reacciones en ausencia del catalizador a las temperaturas utilizadas, no condujeron al sulfuro **3a**. Aunque cabe señalar que a 200 °C y en 24 horas se observó un 20% de desproporción del sulfóxido **2a** a cantidades equimolares de bis(*p*-tolil)sulfona y de bis(*p*-tolil)sulfuro (**3a**) (Entrada 10). Esto evidencia de nuevo que el catalizador es esencial en la reacción de transferencia de átomos de oxígeno del sulfóxido al glicerol y que, en su ausencia, el glicerol tiene nula capacidad reductora.



**Tabla 2.3.** Estudio de la reducción de **2a** con complejos de dioxomolibdeno(VI) (**1**).

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{T, t}]{[\text{Mo}] (\text{X mol}\%)} p\text{-Tol-S-}p\text{-Tol}$$
**2a** (10 equiv) **3a**

Entrada	[Mo]	X mol %	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (OPPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1d</b> )	2.5	200	2	99
2	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (bipy) ( <b>1g</b> )	2.5	200	2	87
3	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub> ( <b>1h</b> )	2.5	200	2	89
4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2.5	200	2	90
5	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2.5	170	24	– (90)
6	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	5	200	2	94
7	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2.5	200	2	95
8	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	0.25	200	24	91
9	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	0.1	200	36	93
10	–	–	200	24	– (20)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido al sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

### A.3.1. Reutilización y reciclado del catalizador (estabilidad)

La estabilidad de un catalizador, y su potencial de reutilización, son factores muy importantes para la evaluación de la sostenibilidad de un sistema catalítico y sus aplicaciones prácticas. A este respecto se realizó un estudio sobre el reciclado del complejo MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) mediante la adición sucesiva sobre el mismo de cargas de bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**). La preparación de nuestro catalizador es muy sencilla, pero su reutilización supondría un ahorro económico y sería una ventaja en una hipotética aplicación industrial.

Como ya se había determinado, en las condiciones de calentamiento a 200 °C durante 4 horas en presencia de 10 equivalentes de glicerol, la conversión del sulfóxido modelo **2a** al bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**) fue completa. Dejando enfriar ligeramente la mezcla de reacción, y añadiendo tolueno caliente (70-80 °C) al recipiente de reacción (el cual contiene glicerol y el catalizador), se pudo extraer fácilmente el producto **3a** por decantación ya que a esta temperatura el tolueno añadido y el glicerol no son miscibles. Se evitó así la extracción

acuosa y la consiguiente desactivación del catalizador metálico **1a**. Posteriormente, se añadió una nueva carga de sulfóxido **2a** y, bajo las mismas condiciones, pero sin añadir más cantidad de **1a** se llevó a cabo la reacción. Transcurridas 6 horas ésta resultó ser completa repitiéndose el proceso de extracción del producto reducido con tolueno caliente. De esta forma, se consiguieron excelentes rendimientos del producto **3a** puro, repitiendo el procedimiento para cada ciclo catalítico, y sin necesidad de añadir catalizador ni reductor junto con las nuevas cargas de sulfóxido **2a** hasta cinco veces (Tabla 2.4, ciclos 1–5). En el sexto ciclo, se obtuvo una conversión del 75% del sulfóxido **2a** después de 24 horas, bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 2.4, ciclo 6).

Por lo tanto, hemos sido capaces de volver a utilizar el complejo de dioxomolibdeno(VI) **1a**, hasta cinco veces sin cambio apreciable en su actividad, salvo el incremento en los tiempos de reacción a partir del segundo ciclo (Tabla 2.4, ciclos 3–5). Cabe también destacar la pureza del producto de reducción en cada uno de los ciclos, como se puede apreciar en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN recogido la Figura 2.3 correspondiente a la comparación entre el quinto y sexto ciclo.

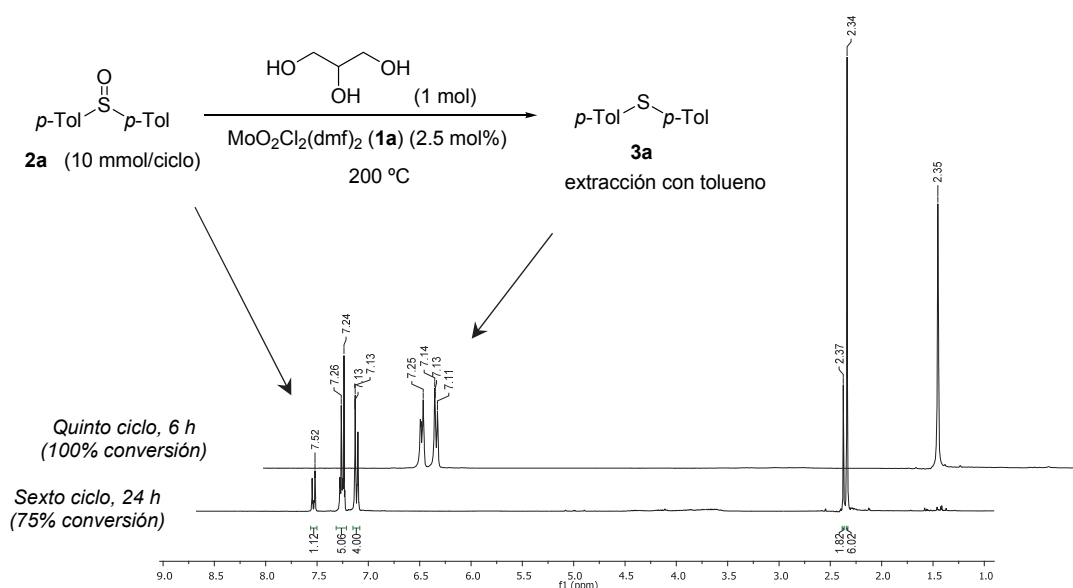
**Tabla 2.4.** Estudio del reciclado de **1a** (2.5 mol%) en la reducción de **2a** con glicerol (10 equiv).

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} + \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[200\text{ }^\circ\text{C}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2.5 mol\%)}} p\text{-Tol-S-}p\text{-Tol}$$

**2a** (10 mmol/ciclo)      (10 equiv)      **3a**

Ciclo	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	4	89
2	4	88
3	6	87
4	6	90
5	6	86
6	24	– (75)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido al sulfóxido **2a** de partida tras extracción con tolueno.



**Figura 2.3.**  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción de **2a** con glicerol (100 equiv) catalizada por **1a**, tras cinco y seis adiciones de sulfóxido **2a** sin adición posterior de catalizador, y tras extracción con tolueno.

Este mismo estudio se realizó aumentando la cantidad inicial de catalizador,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) a un 5 mol% y el número de equivalentes de glicerol a 20 con el objetivo de mejorar el rendimiento de las reacciones y/o extender el número de ciclos catalíticos posibles; sin embargo como se observa en la Tabla 2.5, salvo un ligero incremento del rendimiento de los tres primeros ciclos en un menor tiempo, se obtuvieron prácticamente idénticos resultados.

**Tabla 2.5.** Estudio del reciclado de **1a** (5 mol%) en la reducción de **2a** con glicerol (20 equiv).

$  \begin{array}{c}  \text{p-Tol-S(=O)-p-Tol} \\  \mathbf{2a} \quad (10 \text{ mmol/ciclo})  \end{array}  + \begin{array}{c}  \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \\  \text{OH} \\  (20 \text{ equiv})  \end{array}  \xrightarrow[200 \text{ }^\circ\text{C}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (5 mol\%)}}  \begin{array}{c}  \text{p-Tol-S-p-Tol} \\  \mathbf{3a}  \end{array}  $		
Ciclo	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	4	90
2	4	92
3	4	92
4	4	83
5	6	87
6	24	– (77)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido al sulfóxido **2a** de partida tras extracción con tolueno.

#### A.4 Estudio de la reacción mediante calentamiento con microondas

La reducción catalítica empleando glicerol se puede realizar también bajo calentamiento por irradiación con microondas. Al igual que habíamos comprobado en la reducción con otros alcoholes descritas en el capítulo anterior, inicialmente estos experimentos se tuvieron que llevar a cabo con 1.2 equivalentes de glicerol, ya que con cantidades superiores se producía un exceso de presión en los recipientes, deteniéndose el equipo.

Programando en el reactor microondas (*Discover SP*, CEM®) una temperatura de 200 °C a una potencia máxima de 300 W, se redujo el tiempo de esta reacción a 15 minutos frente a las 2 horas necesarias por calentamiento convencional a esa misma temperatura. Cuando se incrementó la temperatura a 230 °C, la reacción se completó en sólo 5 minutos. En ambos casos los rendimientos de reacción fueron elevados (Tabla 2.6, entradas 1-2). Sin embargo, al disminuir la temperatura a 170 °C ó 130 °C, se observaron conversiones incompletas del 50% y 20%, respectivamente (Entradas 3-4), resultados análogos a los obtenidos mediante calentamiento térmico convencional.

Como la cantidad de glicerol añadida en estos experimentos a escala 1 mmol de sulfóxido es muy baja (1.2 equivalentes = 0,087 mL), pese a los buenos rendimientos se añadió 1 mL de tolueno como co-disolvente para garantizar la homogeneidad de la reacción. Este disolvente, muy utilizado en las reacciones con microondas no es miscible con el glicerol, aunque a las temperaturas de reacción se comprobó que el medio sí era homogéneo, lo que conllevó una mejoría en el rendimiento (Entradas 5-6 vs. Entradas 1-2).

Al igual que en el calentamiento convencional análogo, utilizando 1.2 equivalentes de glicerol y calentando a 230 °C, la cantidad de catalizador empleado **1a** pudo ser disminuida, hasta en un orden de magnitud (0.25 mol%) con sólo extender el tiempo de reacción a 10 minutos (Entrada 7). Sin embargo, reduciendo aún más la carga del complejo de dioxomolibdeno(VI) (**1a**) hasta un 0.1 mol%, bajo las mismas condiciones de temperatura y tiempo, la conversión observada fue del 30%, sin observarse un aumento de ésta al extender el tiempo a los 20 minutos (Entrada 8). Por último se comprobó que en ausencia de catalizador **1a** no se produce la desoxigenación del sulfóxido modelo **2a**, incluso prolongando el tiempo de calentamiento (Entrada 9).

**Tabla 2.6.** Estudio de la reducción de **2a** con glicerol catalizada por **1a** bajo irradiación MW.

$$\begin{array}{c}
 \text{p-Tol-S(=O)-p-Tol} \\
 \mathbf{2a}
 \end{array}
 + \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}
 \xrightarrow[\text{T, t, disolvente (1 mL)}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (X mol\%)}}
 \begin{array}{c}
 \text{p-Tol-S-p-Tol} \\
 \mathbf{3a}
 \end{array}$$

(1.2 equiv)

Entrada	Disolvente	1a (X mol %)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento(%) <sup>a</sup>
1	–	2.5	200	15	85 (100)
2	–	2.5	230	5	82 (100)
3	–	2.5	170	25	– (50)
4	–	2.5	130	25	– (20)
5	Tolueno	2.5	200	15	89 (100)
6	Tolueno	2.5	230	5	91 (100)
7	Tolueno	0.25	230	10	87 (100)
8	Tolueno	0.1	230	20	– (30)
9	Tolueno	–	230	20	– (<5)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 1 mmol del sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

### B. Generalización de las condiciones de reacción y reducción a escala multigramo del bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) con glicerol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**)

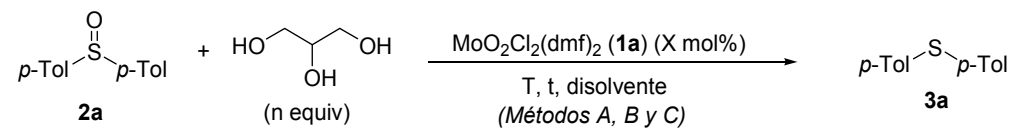
De nuestros estudios sobre las condiciones de reacción se puede concluir que se han encontrado varias combinaciones eficientes de catalizador/temperatura/tiempo para llevar a cabo la transformación estudiada, tanto bajo calentamiento convencional como bajo irradiación con microondas. Basándonos en el estudio de optimización expuesto, y para seguir comprobando el alcance del proceso de desoxigenación de sulfóxidos con glicerol, de todas las condiciones ensayadas definimos tres procedimientos “óptimos”:

- Método A: glicerol (4 equiv), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (5 mol%); 170 °C, 17 h.
- Método B: glicerol (4 equiv), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (2.5 mol%); 200 °C, 2–4 h.
- Método C: glicerol (1.2 equiv), tolueno (1 mL), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (2.5 mol%); MW, 230 °C, 5 min.

A pesar de que durante la optimización todas las reacciones se llevaron a cabo a escala 1 mmol de sulfóxido, estos métodos se pueden aplicar a la síntesis multigramo de sulfuros. Por ejemplo la reducción de 5.76 g del bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) (25 mmoles) tuvo de lugar de manera completa y con excelente rendimiento tanto en condiciones convencionales de calefacción (*Métodos A y B*) (Tabla 2.7, entradas 1 y 3) como por calentamiento con microondas (*Método C*) (Tabla 2.7, entradas 2 y 4).

Resulta destacable que la reducción de la carga de catalizador **1a** hasta un 0.25 mol% no afecta ni a la efectividad ni al rendimiento de la desoxigenación de 2,30 g de este sulfóxido **2a** (10 mmoles), en las condiciones de los *Métodos B y C* propuestos (Tabla 2.7, entradas 3 y 4).

**Tabla 2.7.** Experimento multigramo en la reducción de **2a** con glicerol catalizada por **1a**.



Entrada	<b>2a</b> (mmol)	<b>1a</b> (X mol%)	T (°C)	MW	t	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	25	5	170	–	16 h	89
2	25	2,5	230	Sí	5 min	90
3	10	0,25	200	–	24 h	89
4	10	0,25	230	Sí	5 min	91

<sup>a</sup>Rendimiento de producto aislado referido al sulfóxido **2a** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

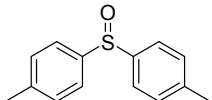
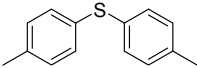
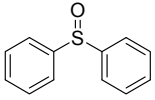
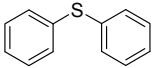
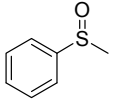

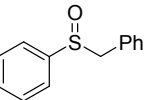
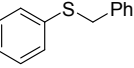
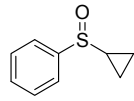
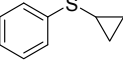
### C. Alcance sintético de la reducción de sulfóxidos con glicerol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**)

En vista de los excelentes resultados obtenidos en la reducción del sulfóxido modelo, y con el objetivo de evaluar el alcance del proceso, se realizó la reacción con los sulfóxidos **2a-d**, **2h-l** y **2r-u**.

Se comenzó empleando los sulfóxidos de diarilo y arilo-alquilo no funcionalizados **2a-d** y **2t**, empleando los tres procedimientos definidos como óptimos (*Métodos A, B y C*). Como se puede observar en la Tabla 2.8, los correspondientes productos reducidos **3a-d** y **3t**

se obtienen con rendimientos elevados, con independencia del método empleado. Nuevamente es destacable que todos los tioéteres se aislaron como productos puros tras una sencilla extracción con éter, no siendo necesaria en ningún caso purificación cromatográfica.

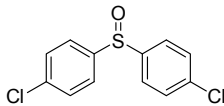
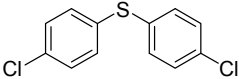
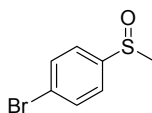
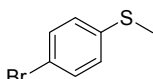
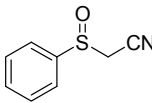
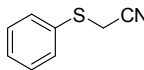
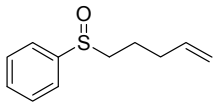
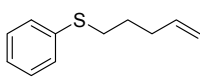
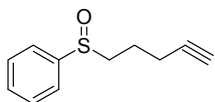
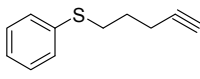
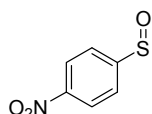
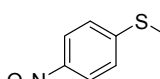
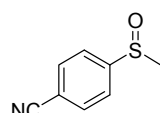
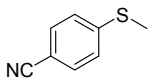
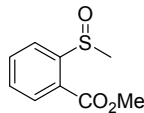
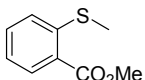
**Tabla 2.8.** Reducción de los diaril y aril-alkil sulfóxidos (**2**) a los sulfuros (**3**) con glicerol catalizada por **1a**.

$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{-}\text{R}^2$ <b>2</b>		$+ \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$ (n equiv)	$\xrightarrow[\text{T, t, disolvente}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (X mol\%)}}$ (Métodos A, B y C)		$\text{R}^1\text{-S-R}^2$ <b>3</b>	
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>2a</b>	A		<b>3a</b>	94
			B			94
			C			91
2		<b>2b</b>	A		<b>3b</b>	89
			B			88
			C			83
3		<b>2c</b>	A		<b>3c</b>	92
			C			86
4		<b>2d</b>	A		<b>3d</b>	85
			C			92
5		<b>2t</b>	A		<b>3t</b>	88
			B			81
			C			89

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los sulfóxidos **2** de partida.

Siguiendo con el ámbito de aplicación, se evaluó la quimioselectividad del proceso empleando diferentes sulfóxidos de arilo y alquilo **2h-l**, **2r-s** y **2u** que presentan grupos funcionales susceptibles a la reducción como halógenos, enlaces múltiples carbono-carbono, grupos ciano, nitro y éster.

**Tabla 2.9.** Reducción de los sulfóxidos funcionalizados (**2**) a los sulfuros (**3**) con glicerol catalizada por **1a**.

$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}\text{-}\text{R}^2$ <b>2</b>		$+ \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$ (n equiv)	$\xrightarrow[\text{T, t, disolvente}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (X mol\%)}}$ (Métodos A, B y C)		$\text{R}^1\text{-S-R}^2$ <b>3</b>
Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Método	Producto	<b>3</b> Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>2h</b>	A		94
			B		91
			C		93
2		<b>2i</b>	A		93
			B		92
			C		86
3		<b>2j</b>	A		90
			B		91
			C		91
4		<b>2k</b>	C		90
5		<b>2l</b>	C		92
6		<b>2r</b>	A		76
			B		86
			C		88
7		<b>2s</b>	A		95
			B		98
			C		89
8		<b>2u</b>	A		89
			C		94

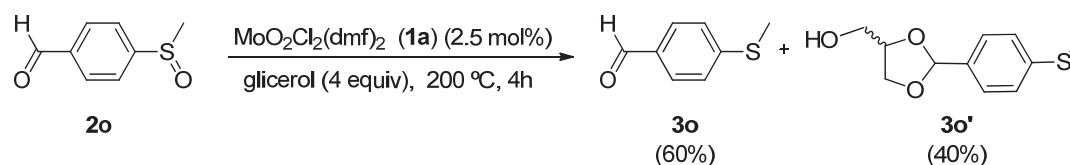
<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los sulfóxidos **2** de partida.



Como se observa en la Tabla 2.9, en todos los casos la desoxigenación con glicerol condujo a la formación exclusiva de los correspondientes sulfuros **3h-l**, **3r-s** y **3u** con los distintos grupos funcionales inalterados, resultado de la completa quimioselectividad de la reducción con glicerol catalizada por **1a**. Además, los rendimientos de reacción tras la extracción con éter son muy altos en todos los casos, lo que también demuestra la alta eficacia del método.

En la desoxigenación bajo calentamiento convencional de los sulfóxidos **2k-l**, que soportan un doble o triple enlace en su estructura, se observa cierto grado de descomposición debido probablemente al calentamiento prolongado inherente al método. Por ello, sólo con el *Método C* (MW, 230 °C, 5 min) la selectividad y los rendimientos obtenidos fueron satisfactorios (Tabla 2.9, entradas 4-5).

Por otro lado, en la síntesis de *p*-metil-tio-benzaldehído (**3o**) por reducción de **2o** se produjo además la protección del grupo carbonilo como acetal con el propio glicerol. Así, se formó el sulfuro **3o** junto con el sulfuro protegido **3o'** que presenta el carbonilo protegido como cetal (Esquema 2.16). A pesar de la completa quimioselectividad en la reducción del sulfóxido **2o**, la necesidad de llevar a cabo una hidrólisis ácida, condujo al aislamiento de **3o** con un 60 % de rendimiento tras purificación por cromatografía de columna.



Esquema 2.16

#### D. Reducción de sulfóxidos con glicerina catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (**1a**)

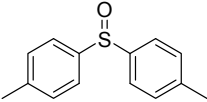
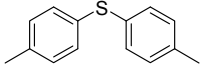
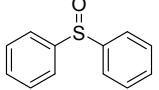
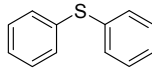
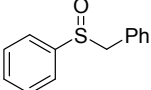
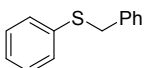
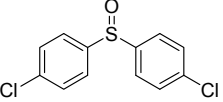
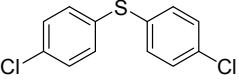
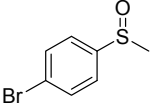
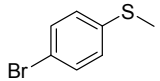
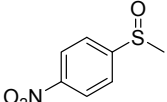
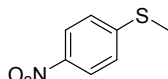
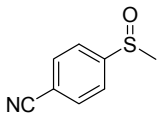
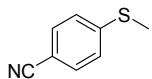
Como ya se ha mencionado, el glicerol bruto (o glicerina) obtenido como subproducto en la fabricación del biodiesel, contiene metanol, agua, sales inorgánicas y otros materiales.<sup>171</sup> Es una mezcla compleja de pureza variable, dependiendo de la metodología industrial empleada para su producción.

Hoy en día, su purificación es un proceso costoso y, por lo tanto, el uso directo de dicho glicerol es uno de los retos tecnológicos de las biorefinerías, siendo el principal objetivo en la revalorización del subproducto.<sup>170</sup> Con esta idea en mente, nos planteamos la posibilidad de emplear glicerol crudo proveniente de la fabricación de biodiesel como reductor estequiométrico de sulfóxidos. Para ello, empleamos glicerina procedente del *Grupo Bionor* (principal fabricante español del biodiesel) con una pureza estimada de entre el 5% y el 8%, siendo su composición un 60-80% de agua junto con un contenido en metanol menor del 5%.

La reducción de una serie de sulfóxidos representativos empleando el *Método B* optimizado para el glicerol refinado, esto es calentamiento a 200 °C con un 2.5 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**), resultó totalmente satisfactoria (Tabla 2.10). Estos experimentos se llevaron a cabo reduciendo el número de equivalentes estequiométricos de glicerol crudo a dos (considerando la pureza), dado que el volumen del glicerol impuro añadido a la reacción en este caso es mayor, garantizándose así la homogeneidad de la reacción.

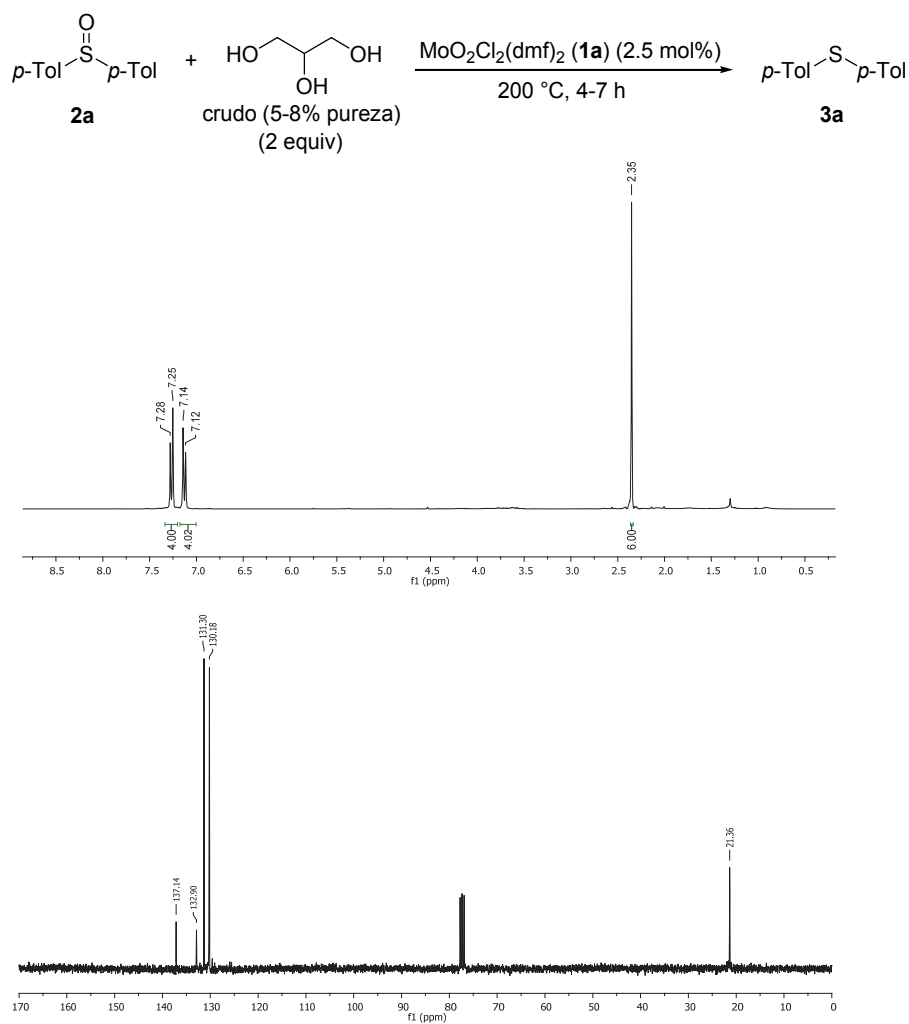
La reducción de todos los sulfóxidos seleccionados con glicerina se consiguió en tiempos de reacción similares, obteniéndose selectivamente los sulfuros correspondientes con rendimientos ligeramente inferiores en comparación con el uso de glicerol refinado (>99% pureza), pero idénticamente puros tras la extracción con dietil éter (Figura 2.4). Además, como era de esperar, en ausencia del complejo de dioxomolibdeno **1a** no se observó evolución alguna en la reducción del sulfóxido **2a**.

**Tabla 2.10.** Reducción de los sulfóxidos **2** a los sulfuros **3** con glicerol crudo (5–8% pureza) catalizada por **1a**.

Entrada	Sustrato	<b>2</b>	Tiempo (h)	Producto	<b>3</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
	$\text{R}^1\text{-S(=O)-R}^2 + \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{200 } ^\circ\text{C, 4-7 h}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2.5 mol\%)}} \text{R}^1\text{-S-R}^2$ <p style="text-align: center;">crudo (5-8% pureza) (2 equiv)</p>					
1		<b>2a</b>	4		<b>3a</b>	87
2		<b>2b</b>	4		<b>3b</b>	80
3		<b>2d</b>	4		<b>3c</b>	73
4		<b>2h</b>	5		<b>3h</b>	79
5		<b>2i</b>	7		<b>3i</b>	88
6		<b>2r</b>	6		<b>3r</b>	74
7		<b>2s</b>	6		<b>3s</b>	79

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los sulfóxidos **2** de partida.

La disminución observada en los rendimientos al utilizar este glicerol crudo puede explicarse porque al calentar a 200 °C en estos experimentos, el medio de reacción llegaba a secarse por la rápida evaporación del agua contenida, adhiriéndose los productos a los recipientes y dificultando la extracción. Para intentar evitarlo, se realizó la reacción a reflujo, pero la temperatura no superaba los 100 °C dado el alto contenido de agua del glicerol no purificado, lo que era insuficiente para promover la desoxigenación.



**Figura 2.4.**  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la reacción de **2a** con glicerol crudo (5-8% pureza) catalizada por **1a** (*Método A*), tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

De esta forma, hemos extendido nuestro procedimiento de reducción de sulfóxidos con glicerol catalizado por complejos de dioxomolibdeno(VI), al uso de glicerol crudo de baja pureza, subproducto derivado directamente del proceso industrial de obtención de biodiesel.

Estos ejemplos suponen una de las escasas aplicaciones en Química Orgánica descritas con glicerol sin refinar y podría ofrecer una salida a los grandes excedentes generados por la industria del biodiesel.



de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) y utilizando mesitileno (1 mL) como disolvente para garantizar la homogeneidad y un volumen mínimo en la mezcla de reacción, ya que en estos casos la cantidad de glicerol era variable (Tabla 2.11).

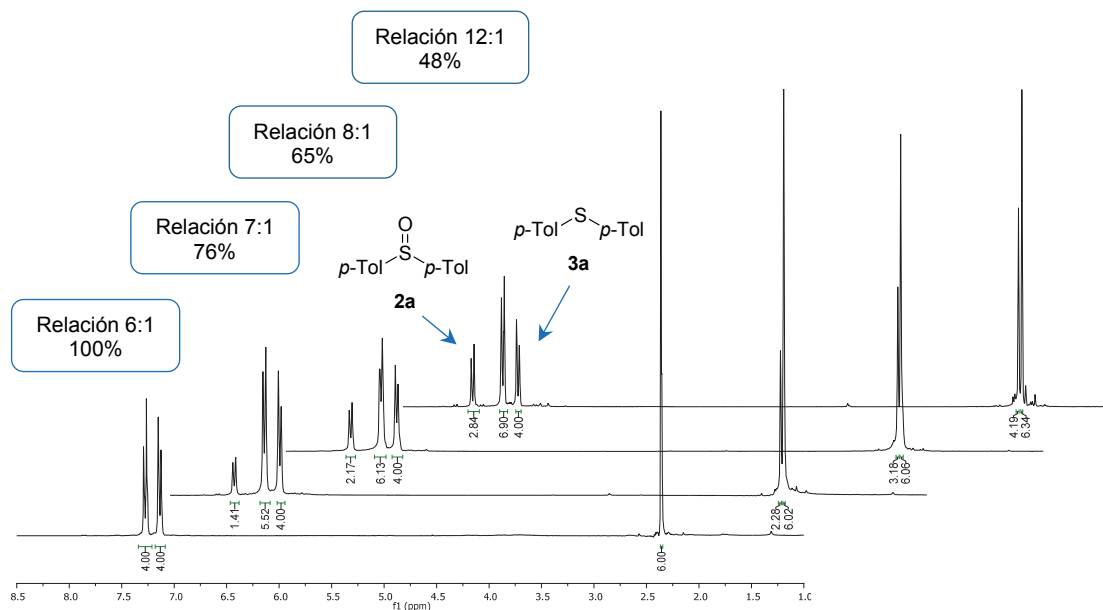
**Tabla 2.11.** Estudio del poder reductor del glicerol en la desoxigenación de **2a** catalizada por **1a**.

Entrada	Relación sulfóxido <b>2a</b> : glicerol	Conversión (%) <sup>a</sup>
1	1:1	100
2	3:1	100
3	6:1	100
4	7:1	76
5	8:1	65
6	12:1	48

<sup>a</sup> Conversión determinada mediante análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

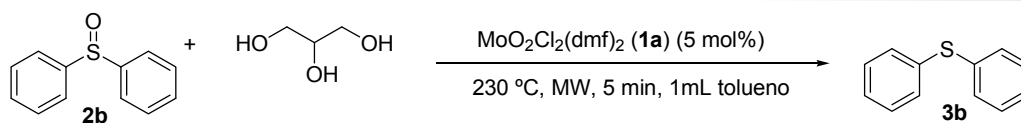
Las conversiones de estos experimentos fueron calculadas mediante análisis de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) de los crudos de reacción, tras 9 horas de calentamiento y posterior extracción con éter. Sorprendentemente observamos que el glicerol es capaz de reducir completamente hasta un máximo de 6 equivalentes del sulfóxido **2a**. Sólo al aumentar la relación molar del sulfóxido respecto al reductor a 7:1 se observó una conversión incompleta del 76% (Tabla 2.11, entrada 4), y al incrementar esta relación a 8:1 y 12:1, las conversiones del sulfóxido **2a** fueron del 65% y 48% respectivamente (Figura 2.5), lo que también que se corresponde, aproximadamente, con la reducción de 6 equivalentes de sulfóxido.

Paralelamente, se realizaron ensayos análogos mediante calentamiento con microondas de difenilsulfóxido (**2b**) a 230 °C durante 5 minutos, añadiendo 1 mL de tolueno junto con un 5 mol% de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**). Se obtuvieron idénticos resultados hasta alcanzar la relación 6:1 de sulfóxido (**2b**)/glicerol. Al aumentar esta relación molar respecto al reductor, se observaron conversiones incompletas, incluso más bajas que en el caso anterior (60-28%) (Tabla 2.12, entradas 4-6).



**Figura 2.5.**  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción de **2a** con glicerol catalizada por **1a** (*Método A*), en la relación molar bis(*p*-tolil)sulfóxido (**2a**):glicerol indicada, tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

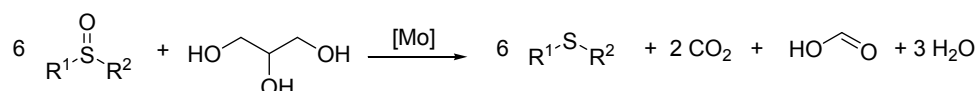
**Tabla 2.12.** Estudio del poder reductor del glicerol en la desoxigenación de difenilsulfóxido (**2b**) catalizada por **1a**.



Entrada	Relación sulfóxido <b>2b</b> : glicerol	Conversión (%) <sup>a</sup>
1	1:1	100
2	3:1	100
3	6:1	100
4	7:1	60
5	8:1	35
6	12:1	28

<sup>a</sup> Conversión determinada mediante análisis por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Estos resultados implican que, si un equivalente de glicerol es capaz de reducir 6 equivalentes del sulfóxido **2**, este equivalente de glicerol ha de transformarse en 2 equivalentes de CO<sub>2</sub> y 1 de ácido fórmico para poder ajustar globalmente la reacción redox (Esquema 2.17).



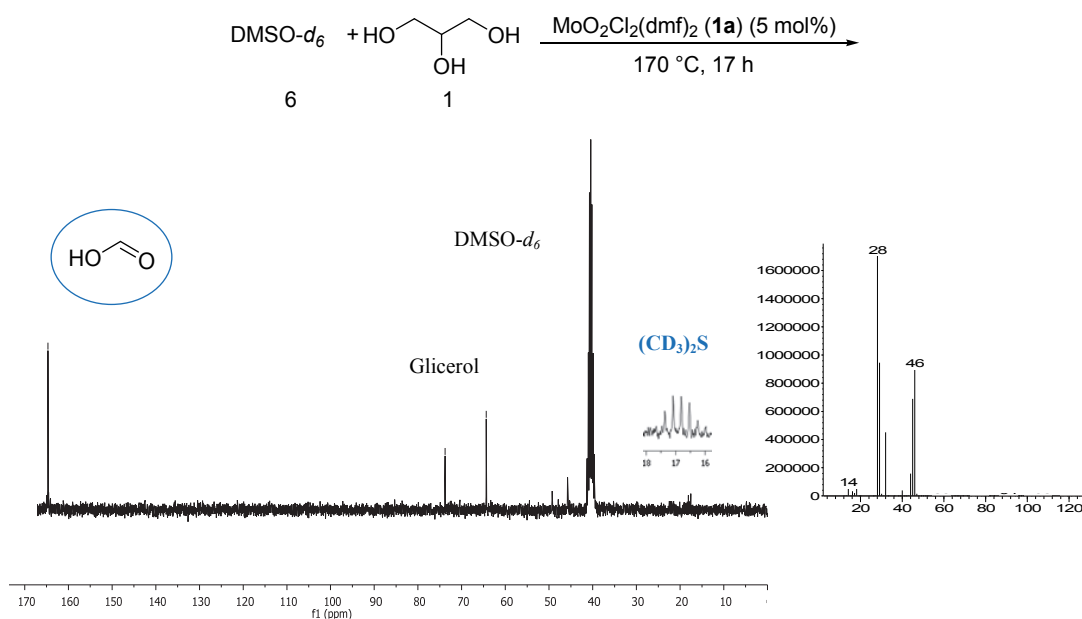
Esquema 2.17

Esto implicaría a su vez que las especies generadas en la oxidación del glicerol en nuestras condiciones de reacción se comportan, asimismo, como “nuevos” reductores de sulfóxidos degradándose hasta dióxido de carbono y ácido fórmico.

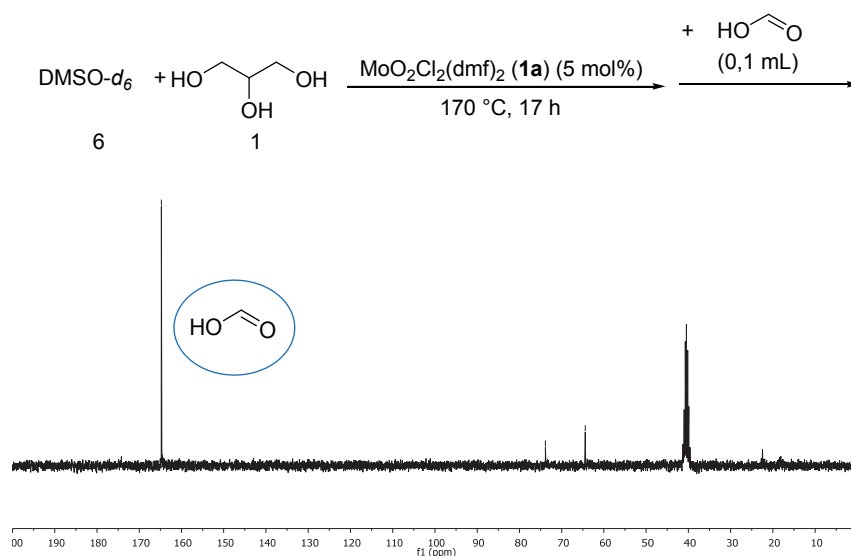
Para demostrar esta hipótesis se diseñaron una serie de experimentos en las mismas condiciones anteriores. En primer lugar, se mezclaron 6 equivalentes de DMSO-*d*<sub>6</sub> con un equivalente de glicerol en presencia de un 5 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) y se hizo reaccionar esta mezcla a 170 °C en un tubo sellado durante 17 horas. El análisis del espectro de <sup>13</sup>C-RMN muestra la formación de ácido fórmico como producto principal (δ = 167.7) observándose únicamente pequeñas cantidades de glicerol (δ = 73.8 y 64.4) (Figura 2.6). Además, en el espectro de EM del crudo de reacción también se percibe cualitativamente la formación de ácido fórmico. La identidad del producto principal se pudo confirmar inequívocamente al registrar el aumento de la señal del ácido en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN registrado tras adición externa de 0.1 mL de ácido fórmico sobre el bruto de reacción. Es interesante observar también la aparición de (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S en el espectro, como prueba irrefutable de la reacción de reducción del DMSO-*d*<sub>6</sub> (Figura 2.6).

Además, se llevaron a cabo ensayos adicionales calentando a 200 °C variando los tiempos de reacción, y se registraron sus espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. En todos ellos se identificaron fundamentalmente las señales del ácido fórmico y glicerol, incluso cuando se empleó una relación equimolar de sulfóxido y glicerol. Estos resultados nos sugieren que, bajo las condiciones de reacción, los productos de oxidación primarios generados a partir de glicerol continúan oxidándose y que estas oxidaciones secundarias estarían favorecidas, incluso, sobre la oxidación del propio glicerol.





a) DMSO- $d_6$  (6 equiv) + Glicerol + MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> después de reacción.



b) DMSO- $d_6$  (6 equiv) + Glicerol + MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> después de reacción + 0.1 mL de Ácido fórmico.

**Figura 2.6.** a) <sup>13</sup>C-RMN y EM de la reacción de DMSO- $d_6$  con glicerol catalizada por **1a** (Método B). b) <sup>13</sup>C-RMN tras la adición de 0.1 mL de ácido fórmico.

## F. Reducción de sulfóxidos con derivados procedentes de la oxidación del glicerol

Con el objetivo de comprobar las hipótesis propuestas sobre la transformación del glicerol en el proceso de reducción, decidimos explorar la desoxigenación del bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) utilizando varios de los posibles compuestos derivados de la oxidación del glicerol como potenciales agentes reductores (véase Esquema 2.16).

Los experimentos se llevaron a cabo bajo calentamiento con microondas a la temperatura de 230 °C con un 2.5 mol% de **1a** y 1 mL de tolueno como disolvente, pero variando la relación molar de sulfóxido/reductor, con el fin de obtener información acerca de la capacidad reductora de cada especie. Además, para comprobar que los productos de oxidación derivados del glicerol son reductores de sulfóxidos más eficientes que el propio glicerol, como parecen indicar los datos experimentales detallados en el anterior apartado, se realizaron pruebas análogas pero bajando la temperatura a 180 °C, donde la conversión con glicerol es del 50%. Cabe señalar también, que no se observó en ningún caso la formación de sulfuro **3a** con estos nuevos derivados en ausencia de catalizador **1a**, apoyando de nuevo el papel decisivo del catalizador en estas transformaciones.

Las reacciones en condiciones equimoleculares del sulfóxido **2a** con dihidroxiacetona y ácido tartrónico calentando a 230 °C durante 5 minutos en microondas, conllevaron la conversión total al sulfuro **3a** con rendimientos comparables a los obtenidos con glicerol (Tabla 2.13, entradas 1, 4 y 8). Sin embargo, al disminuir la temperatura a 180 °C se pudo observar que la reducción seguía siendo completa con estos nuevos agentes reductores, obteniéndose altos rendimientos del sulfuro **3a** a los 5 minutos (Entradas 7 y 11), al contrario de lo que sucedía con glicerol a dicha temperatura donde sólo se alcanzaba el 50% de conversión en el mismo tiempo de reacción (Entrada 3).

Cuando aumentamos la relación molar del sulfóxido/reductor con dihidroxiacetona y ácido tartrónico, al igual que lo hicimos con glicerol, los resultados confirmaron también nuestras hipótesis. Así, la reacción con dihidroxiacetona, el derivado menos oxidado posible del glicerol, en una relación molar 4:1 sulfóxido/reductor se completó en 10 min (Entrada 5), mientras que al incrementar la cantidad de sulfóxido a una relación 5:1, la conversión alcanzada fue del 86% tras 20 minutos (Entrada 6).

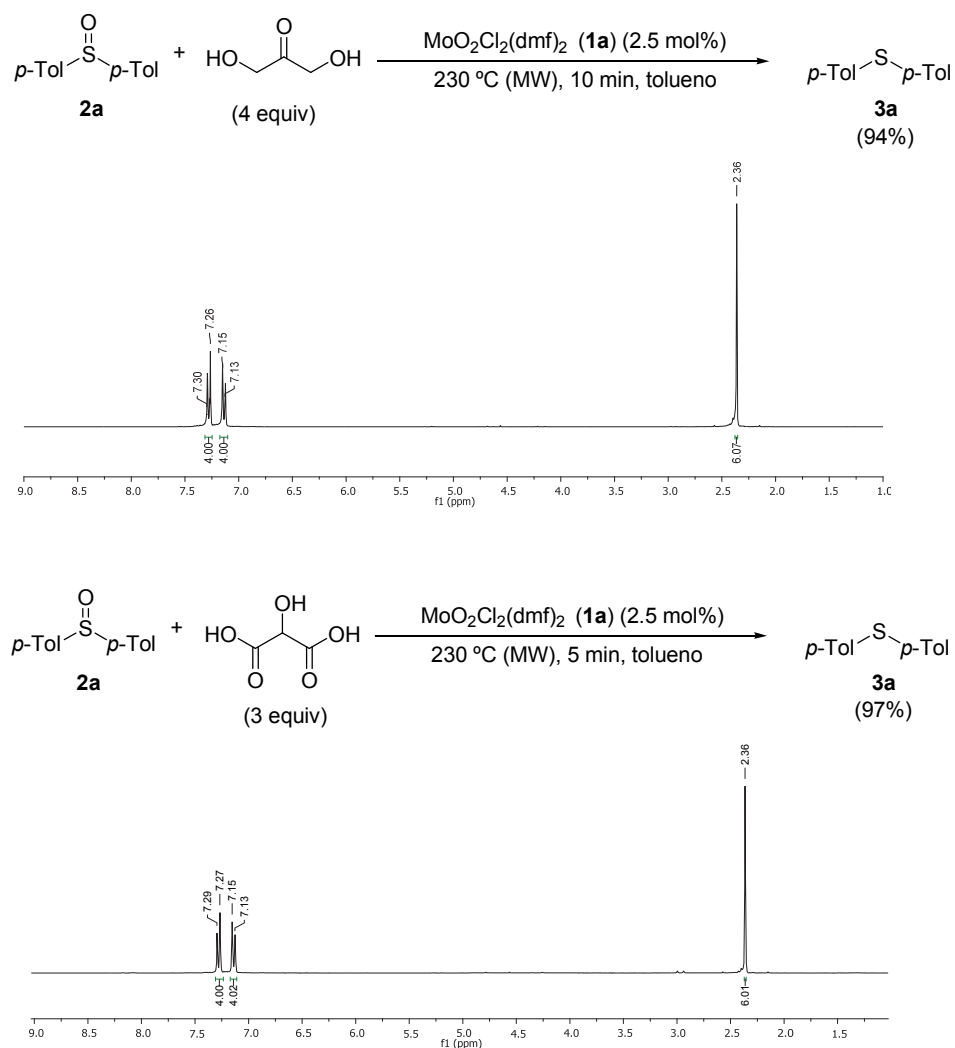
**Tabla 2.13.** Reducción de **2a** con derivados C<sub>3</sub> de la oxidación de glicerol catalizado por **1a**.

Entrada	Reductor	n (equiv)	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		1	230	5	91 (100)
2		6	230	5	93 (100)
3		1	180	5	- (50)
4		1	230	5	92 (100)
5		4	230	10	94 (100)
6		5	230	20	- (86)
7		1	180	5	97 (100)
8		1	230	5	93 (100)
9		3	230	5	97 (100)
10		4	230	5	- (74)
11		1	180	5	(94) 100

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado tras extracción con Et<sub>2</sub>O referido al sulfóxido **2a** de partida.

Con el ácido tartrónico, un derivado más oxidado que la dihidroxiacetona, la conversión observada en los experimentos empleando una relación molar sulfóxido/reductor 3:1 y 4:1 fue del 100% y del 74%, respectivamente (Entradas 9 y 10). El número de equivalentes de sulfóxido reducido por cada una de estas especies en el proceso redox implicado, supone en todos los casos la formación de dióxido de carbono y ácido fórmico como únicos subproductos.

Además, estos ensayos confirman que tanto la hidroxiacetona como el ácido tartrónico son reductores más activos que el glicerol y, que por lo tanto, podrían estar formándose en el medio de reacción durante el proceso de oxidación del glicerol. También cabe señalar la limpieza del proceso con estos “nuevos” reductores obteniéndose el sulfuro **3a** de manera pura tras extracción con éter (Figura 2.7).



**Figura 2.7.** <sup>1</sup>H-RMN de las reacciones de **2a** con dihidroxiacetona y ácido tritrónico catalizada por **1a** (Método C) tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

A continuación se investigó la participación en el proceso de transferencia de oxígeno de derivados C<sub>2</sub> del glicerol tales como glicolaldehído, ácido glicólico, ácido glioxílico, glioxal (al 40% en agua) y ácido oxálico, mediante experimentos análogos a los realizados con los derivados C<sub>3</sub>.

Para las tres primeras especies se pudo confirmar su capacidad reductora frente al sulfóxido **2a** (Tabla 2.14, entradas 1-12), y que ésta era además superior a la del propio glicerol. Esto último se comprueba al comparar las conversiones totales del sulfóxido **2a** a

180 °C después de 5 minutos con glicolaldehído, ácido glicólico y ácido glioxílico frente a la del glicerol (Tabla 2.14, entradas 4, 8, 12 vs. Tabla 2.13, entrada 3). Nuevamente, el número de equivalentes de sulfóxido reducido por estas tres especies se corresponde con su grado de oxidación e implica la generación final de ácido fórmico y dióxido de carbono.

**Tabla 2.14.** Reducción de **2a** con derivados C<sub>2</sub> de la oxidación de glicerol catalizado por **1a**.

$$p\text{-Tol-S(=O)-}p\text{-Tol} \text{ (2a)} + \text{Reductor (n equiv)} \xrightarrow[\text{Tolueno (1 mL), MW, T, t.}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2.5 mol\%)}} p\text{-Tol-S-p-Tol} \text{ (3a)}$$

Entrada	Reductor	n (equiv)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		1	230	5	(91) 100
2		3	230	5	92 (100)
3		4	230	20	- (67)
4		1	180	5	93 (100)
5		1	230	5	96 (100)
6		3	230	5	93 (100)
7		4	230	5	- (73)
8		1	180	5	92 (100)
9		1	230	5	87 (100)
10		2	230	10	92 (100)
11		3	230	5	- (65)
12		1	180	5	93 (100)
13		1	230	10	- (75)
14		3	230	10	- (41)
15		1	180	20	- (50)
16		1	230	10	- (69)
17		3	230	10	- (32)
18		1	180	10	- (<5)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido al sulfóxido **2a** de partida.




En contraste a estos resultados, se obtuvieron de moderadas a bajas conversiones en los experimentos análogos llevados a cabo con glioxal y ácido oxálico como especies reductoras, incluso con tiempos de reacción prolongados. Son los primeros derivados de la oxidación del glicerol ensayados en los que la conversión del sulfóxido **2a** no fue completa en las condiciones de calefacción a 230 °C durante 10 minutos (Tabla 2.14, entradas 13 y 16). Para el caso del glioxal, la conversión obtenida fue del 75% y cabe señalar que la disminución también puede deberse a que este compuesto se utilizó en disolución acuosa al 40%, lo cual podría desactivar el catalizador **1a** necesario en la reacción. Al utilizar el derivado C<sub>2</sub> más oxidado, el ácido oxálico, la evolución alcanzada fue del 69% (Entrada 16), y al disminuir la temperatura a 180 °C, se observó un escaso 5% de sulfuro **3a** (Entrada 18).

Además al aumentar la relación reductor/sulfóxido a 3:1 con estos derivados, como era de esperar no se alcanzaron conversiones completas en ningún caso (Entradas 14 y 17). Todos estos datos revelan que, muy probablemente, en las condiciones de nuestra reacción de oxidación del glicerol o sus derivados, estos compuestos no se forman.

Por último, también comprobamos que el formaldehído y el ácido fórmico no se oxidan significativamente por el sulfóxido **2a** en las condiciones de reacción empleadas. Para el formaldehído se alcanzó una conversión del 54% al sulfuro **3a**, calentando a 230 °C durante 10 minutos (Tabla 2.15, entrada 1). Esta conversión es menor que cualquiera de las obtenidas con los derivados C<sub>2</sub> del glicerol en estas circunstancias experimentales. Y para el ácido más simple derivado de los productos de oxidación del glicerol, el ácido fórmico, se logró un 26% de evolución al sulfuro **3a** (Entrada 3).

Como era de esperar, dados los antecedentes, si disminuimos la temperatura de reacción a 180 °C durante 5 minutos la conversión en los dos casos resultó ser mínima (Entradas 2 y 4), siendo en el caso del formaldehído la más pequeña de las observadas en estos experimentos, no alcanzándose ni un 5% (Entrada 2).

**Tabla 2.15.** Reducción de **2a** con derivados C<sub>1</sub> de la oxidación de glicerol catalizado por **1a**.
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{p-Tol-S-p-Tol} \\ \mathbf{2a} \end{array} + \text{Reductor (n equiv)} \xrightarrow[\text{Tolueno (1 mL), MW, T, t.}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2 \text{ (1a) (2.5 mol\%)}} \begin{array}{c} \text{p-Tol-S-p-Tol} \\ \mathbf{3a} \end{array}$$

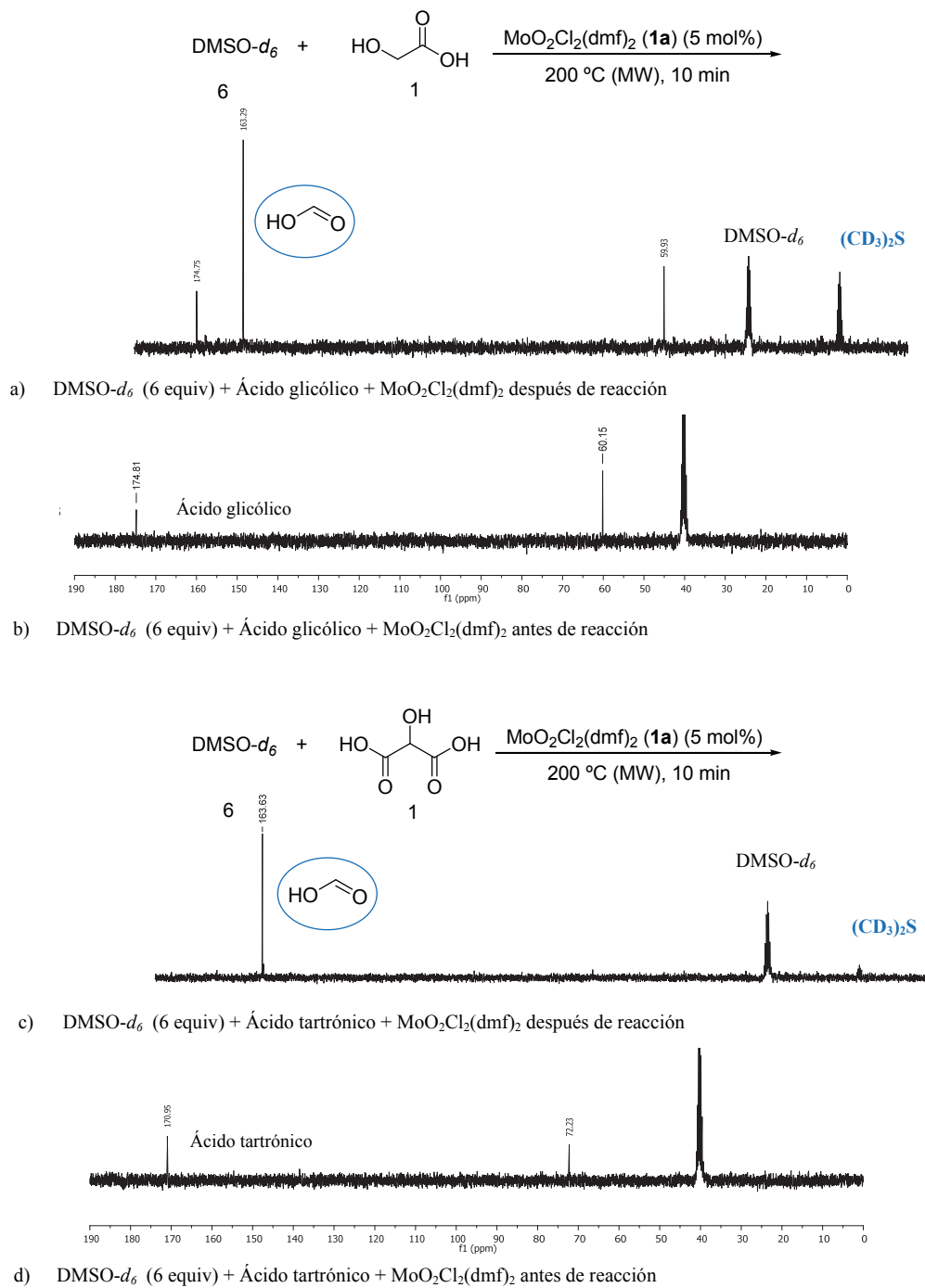
Entrada	Reductor	n (equiv)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento(%) <sup>a</sup>
1	H	1	230	10	- (54)
2		1	180	5	- (<5)
3		1	230	10	- (26)
4		1	180	5	- (18)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.

En el caso del ácido fórmico, esto apoyaría el hecho de que este compuesto es el producto final de nuestro proceso catalítico con glicerol, junto con dióxido de carbono. La obtención de este ácido, en este caso como subproducto podría tener gran interés, lo que además revalorizaría el atractivo de nuestro proceso de transformación del glicerol, cumpliendo con nuestro objetivo de búsqueda de nuevas aplicaciones para este subproducto de la industria del biodiesel.

Para concluir este estudio sobre la reducción de sulfóxidos con derivados del glicerol, y seguir comprobando la obtención de ácido fórmico, se realizaron experimentos análogos a los llevados a cabo con glicerol para identificar los subproductos formados en la reacción (véase Figura 2.6). Partiendo de 1 mmol de los derivados utilizados junto con 6 equivalentes de DMSO-*d*<sub>6</sub> y un 2.5 mol% de **1a**, calentando en tubo sellado, cabe destacar la observación de ácido fórmico en los experimentos llevados a cabo con dihidroxicetona, ácido glioxílico, ácido glicólico y ácido tartrónico, como se puede observar en los ejemplos de la Figura 2.8.

Estos resultados vuelven a confirmar nuestras hipótesis de que los derivados generados por la oxidación del glicerol en la reacción estudiada, han de transformarse finalmente en CO<sub>2</sub> y ácido fórmico para ajustar globalmente las reacciones redox implicadas, lo que dependerá de su grado de oxidación.



**Figura 2.8.** <sup>13</sup>C-RMN de la producción de ácido fórmico por reacción de DMSO- $d_6$  (6 equiv) con ácido glicólico y ácido tartrónico catalizada por **1a**.



## 2.4 CONCLUSIONES

Del trabajo expuesto en este Capítulo se puede concluir:

- Se ha demostrado que el glicerol puede ser empleado como disolvente y agente reductor en la desoxigenación quimioselectiva de sulfóxidos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), incluso confirmando la posibilidad de reutilizar el catalizador hasta cinco veces sin cambio apreciable en su actividad.
- En particular, una glicerina proveniente de la industria biodiesel y conteniendo menos del 5-8% de glicerol, también se ha podido utilizar como agente reductor dando salida a un subproducto que ahora mismo, por su excedente, no tiene apenas valor económico en el mercado.
- Del estudio de la transformación del glicerol en este proceso se ha demostrado que otras especies generadas tales como hidroxiacetona, ácido tartrónico, ácido glicérico, ácido glioxílico, glioxal y ácido oxálico pueden ser empleadas como “nuevos” reductores de sulfóxidos en las mismas condiciones que el propio glicerol.
- Además, se ha verificado que durante el proceso de desoxigenación de sulfóxidos al utilizar un exceso de glicerol, éste se transforma, fundamentalmente, en ácido fórmico y CO<sub>2</sub>.



## *Capítulo 3*

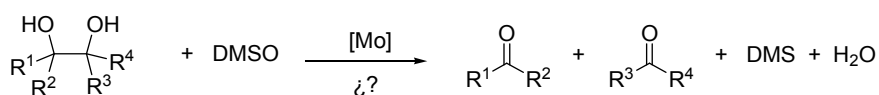
*“Ruptura oxidante de dioles con dimetilsulfóxido catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)”*



### 3.1 INTRODUCCIÓN

El dimetilsulfóxido (DMSO) es un reactivo clásico derivado de la celulosa en la industria maderera, barato, versátil, incoloro y de baja toxicidad. Se emplea principalmente en reacciones de oxidación de sustratos orgánicos y como disolvente aprótico en Síntesis Orgánica y en la industria farmacéutica. Actualmente se le considera como un disolvente adecuado para la sustitución de otros disolventes tóxicos debido a su alto punto de ebullición (189 °C a 760 mmHg), una presión de vapor muy baja (0.6 mmHg a 25 °C) y por ser fácilmente biodegradable.<sup>205</sup> Además, ha sido clasificado como un disolvente sin riesgo para la salud humana por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) y, por lo tanto, no tiene especificado un límite de exposición.<sup>206</sup> Asimismo, al ser miscible con el agua y la mayoría de disolventes orgánicos, forma complejos en muchos sistemas biológicos, actuando como antiinflamatorio liposoluble, especialmente en el sistema nervioso.

Continuando con nuestra línea de investigación centrada en la búsqueda de nuevos reactivos medioambientalmente más benignos para transformaciones en Síntesis Orgánica, y basándonos en los procesos de reducción catalítica de sulfóxidos desarrollados en anteriores capítulos, en los que identificamos algunos de los productos de oxidación derivados de los alcoholes empleados como reactivos estequiométricos, nos propusimos como objetivo explorar la posibilidad de emplear un sulfóxido sencillo y accesible como el DMSO para la ruptura oxidante de glicoles (Esquema 3.1). Para este estudio se han empleado los mismos sistemas catalíticos de dioxomolibdeno(VI) utilizados a lo largo de la memoria.



**Esquema 3.1**

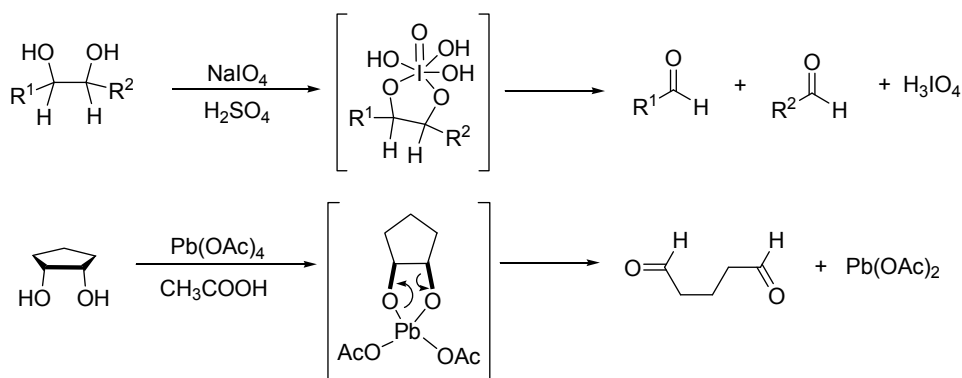
<sup>205</sup> I. Soroko, Y. Bhole, A.G. Livingston, *Green Chem.* **2011**, *13*, 162. b) M. Martí, L. Molina, C. Alemán, E. Armelin, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1609.

<sup>206</sup> DMSO producer US, *Environmental Protection Agency*. IUCLID DataSet; Leesburg, VA, **8**, **2003**.

### 3.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los 1,2 dioles, compuestos fácilmente accesibles a partir de biomasa, hidratos de carbono y alquenos,<sup>207</sup> son importantes precursores de gran cantidad de productos relevantes en Síntesis Orgánica como compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos,<sup>208</sup>  $\alpha$ -dicarbonílicos,<sup>209</sup> epóxidos,<sup>210</sup> olefinas,<sup>211</sup> y otros derivados.<sup>212</sup> Otra de sus aplicaciones más extendidas es la de actuar como precursores de aldehídos, cetonas o ácidos por ruptura oxidante del enlace carbono-carbono.

A pesar de la importancia de esta transformación, los reactivos oxidantes empleados en la mayoría de los ejemplos siguen siendo oxidantes clásicos tales como  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{HIO}_4$  y  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ . Aunque los peryodatos (Reacción de *Malaprade*)<sup>213</sup> son reactivos efectivos para este tipo de procesos, su reacción con glicoles terciarios y glicoles insolubles en agua no resulta efectiva. Por otra parte, el  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (Oxidación de *Criegee*)<sup>214</sup> sí puede ser utilizado como oxidante en estas reacciones, que transcurren a través de la formación de un intermedio cíclico en ambos casos (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

<sup>207</sup> a) Z. Wang, Y. Cui, T. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270. b) S. Dey, D.R. Powell, C.H. Hu, D.B. Berkowitz, *Angew. Chem, Int. Ed.* **2007**, *46*, 7010.

<sup>208</sup> a) S.A. Gruner, V. Truffault, G. Voll, E. Locardi, H. Kessler, *Chem Eur. J.* **2002**, *8*, 4365. b) S. Liang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 153.

<sup>209</sup> A.G. Gonzalez, J.J. Mendoza, A.G. Ravelo, J.G. Luis, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4522.

<sup>210</sup> a) H. Ooi, A. Urushibara, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953 b) A.B. Smith, S. Dong, R.J. Fox, J.B. Breneman, J.A. Vanecko, T. Maegawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9828.

<sup>211</sup> a) M.K. Gurjar, K.J. Maheshwar, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7552. b) H. Abdelkafi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1270.

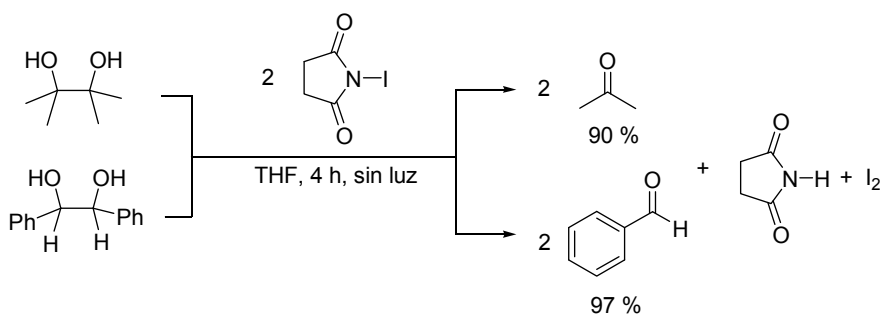
<sup>212</sup> a) X. Lu, H. Byun, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 543. b) A. Sharma, S. Gamre, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 633.

<sup>213</sup> M.L. Malaprade, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1928**, *43*, 628.

<sup>214</sup> a) R. Huisgen, *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 369. b) R. Criegee, *Ber.* **1931**, *64*, 260.

A pesar de la probada utilidad de estos reactivos clásicos, existen serios inconvenientes derivados de su uso en cantidades estequiométricas, lo cual implica la generación de gran cantidad de subproductos tóxicos y/o residuos difíciles de eliminar. Además, la formación de productos de sobreoxidación no deseados constituye otra limitación de estos métodos. Por ello, actualmente se siguen investigando y desarrollando nuevos sistemas oxidantes que sean selectivos y medioambientalmente más benignos.

En este sentido, otros reactivos, como la N-bromosuccinimida (NBS) y la N-yodosuccinimida (NIS), pueden emplearse también como oxidantes estequiométricos para la ruptura de 1,2 dioles secundarios y terciarios.<sup>215</sup> Por ejemplo, Beebe y col. describieron la obtención de acetona desde pinacol, o de benzaldehído desde 1-2-difenil-etanodiol, al ser tratados a temperatura ambiente y en ausencia de luz con 2 equivalentes de NIS en THF.<sup>215b</sup> Estas reacciones transcurren mediante mecanismos radicalarios y con altos rendimientos (Esquema 3.3). Sin embargo, el empleo de ambos reactivos con sustratos no activados (dioles secundarios no bencílicos) no ha sido investigado.



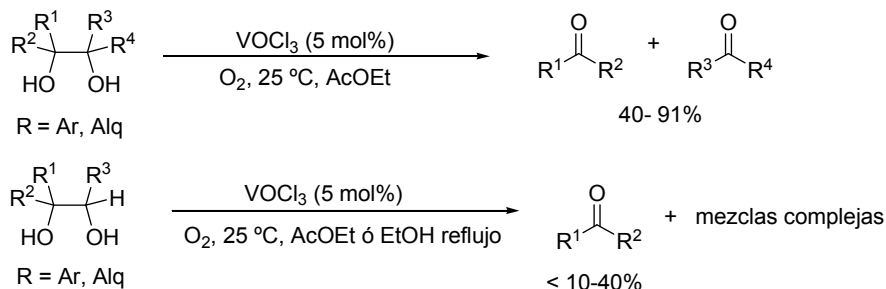
Esquema 3.3

Al igual que en el caso de la NBS y la NIS, gran parte de los sistemas oxidantes desarrollados sólo son eficientes con dioles activados. Por ejemplo, los sistemas trisfenantrolina-Fe(III),  $\text{CuBr}_2/t\text{-BuOOLi}$  y  $[\text{VO}(\text{acac})_2]$  se limitan al empleo de dioles dterciarios.<sup>216</sup> En este sentido, cabe destacar la oxidación efectiva de dioles terciarios con catalizadores de vanadio(V) en atmósfera de oxígeno a temperatura ambiente, mientras que

<sup>215</sup> a) D.H.R. Barton, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 42, 5627. b) T.R. Beebe, P. Hii, P. Reinking, *J. Org. Chem.* **1981**, 9, 46.

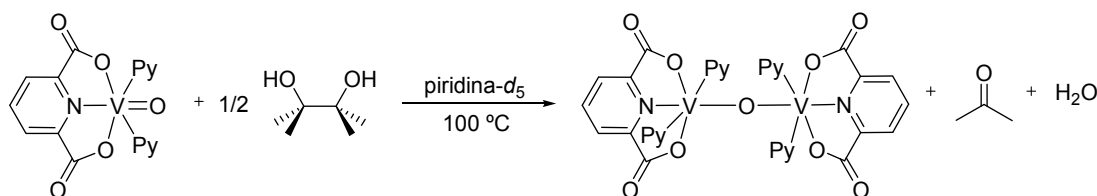
<sup>216</sup> a) J.H. Penn, D.-L. Deng, K.-J. Chai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3635. b) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, K.-I. Arizono, T. Takeda, *Synlett.* **1997**, 962. c) M. Zviely, A. Goldman, I. Kirson, E. Glotter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, 229.

en las mismas condiciones dioles secundarios-terciarios dan lugar a mezclas y bajas conversiones (Esquema 3.4).<sup>217</sup>



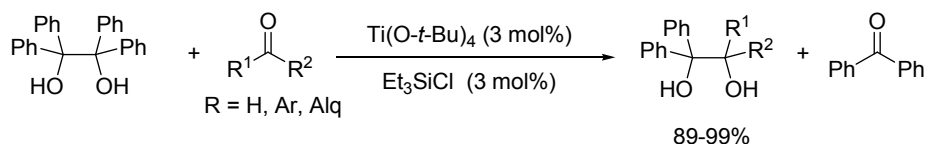
Esquema 3.4

En este contexto, cabe también recordar la escisión de pinacol, ya comentada en el Capítulo 1, con complejos de oxovanadio(V) en la que se produce acetona y agua, junto con un complejo reducido de vanadio(III) no descrito anteriormente (Esquema 3.5).<sup>144</sup>



Esquema 3.5

Más recientemente, el grupo de Mahrwald ha desarrollado una interesante aplicación de la ruptura de dioles terciarios activados, para la síntesis de dioles asimétricos a través de un acoplamiento retropinacólico. Así, la reacción de dioles aromáticos simétricos con aldehídos y cetonas, en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Ti}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$  y  $\text{Et}_3\text{SiCl}$ , conduce a la formación de dioles mixtos con excelentes rendimientos (Esquema 3.6).<sup>218</sup>



Esquema 3.6

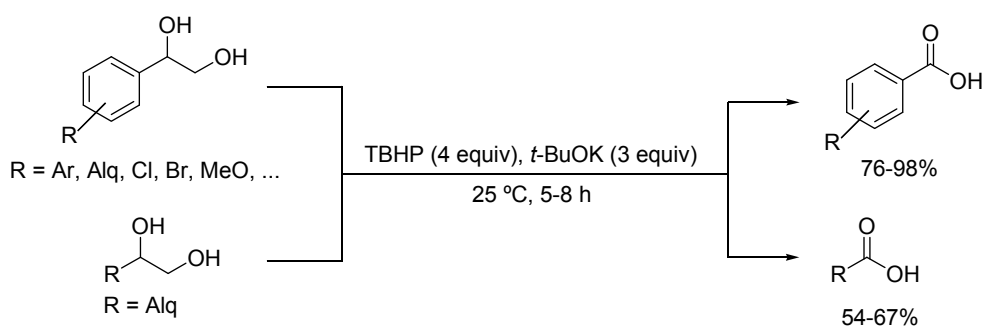
<sup>217</sup> M. Kirihara, K. Yoshida, T. Noguchi, S. Naito, N. Matsumoto, Y. Ema, M. Torii, Y. Ishizuka, I. Souta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3619.

<sup>218</sup> U. Scheffler, R. Stöber, R. Mahrwald, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2648.



Existen pocas metodologías descritas para la obtención selectiva de aldehídos por ruptura oxidante de glicoles, aparte de las tradicionales, y éstas normalmente carecen de generalidad. Esto es debido, por un lado, a la menor reactividad ya mencionada de estos dioles, que implica que muchos de los sistemas oxidantes descritos no sean eficientes con sustratos secundarios y se produzcan oxidaciones pero no escisiones; y, por otro lado, a la sobreoxidación total o parcial de los productos a los correspondientes ácidos carboxílicos. Por ejemplo, los sistemas catalizador metálico/oxidante Mn(III)/O<sub>2</sub> y Cu(0)/O<sub>2</sub> dan lugar a mezclas aldehído/ácido<sup>219</sup> y aldehído/dicetona/ $\alpha$ -hidroxialdehído o cetona/ácido,<sup>220</sup> respectivamente; mientras que los sistemas Co(II)/O<sub>2</sub>, WO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y RuO<sub>4</sub><sup>-</sup>/N-óxido de *N*-metil morfolina conducen de manera selectiva a los compuestos más oxidados.<sup>221</sup>

En este mismo sentido se han descrito recientemente métodos completamente selectivos para la formación de ácidos carboxílicos. Así, la ruptura oxidante de dioles se puede realizar sin la adición de metales, utilizando *t*-BuOOH (TBHP, 4 equiv) en presencia de *t*-BuOK, obteniéndose ácidos aromáticos con altos rendimientos y ácidos alifáticos con rendimientos moderados (Esquema 3.7).<sup>222</sup> Un protocolo similar permite la sustitución del hidroperóxido por oxígeno molecular (1 atm), aunque en este caso sólo se ha descrito la escisión de dioles dibencílicos.<sup>223</sup>



Esquema 3.7

<sup>219</sup> S. Barroso, G. Blay, I. Fernández, J.R. Pedro, R. Ruiz-García, E. Pardo, F. Lloret, M.C. Muñoz, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *243*, 214.

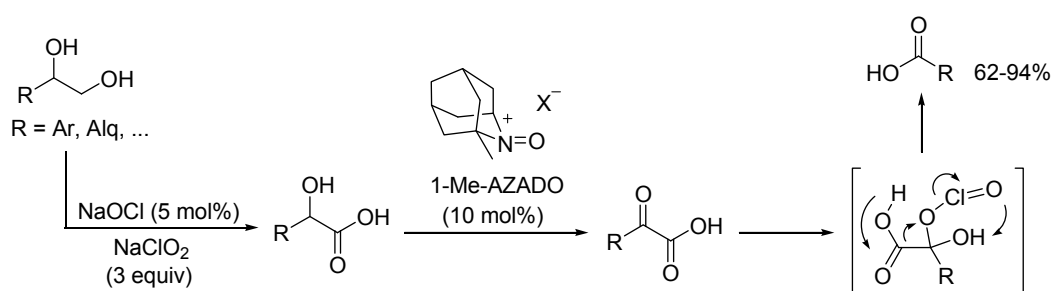
<sup>220</sup> L.J. Mitchell, C.J. Moody, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11091.

<sup>221</sup> a) D. de Vries, A. Schors, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *54*, 5689. b) C. Venturello, M. Ricci, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1599. c) A-K.C. Schmidt, C.B.W. Stark, *Org Lett.* **2011**, *21*, 5788.

<sup>222</sup> T. M. Shaikh, F-E. Hong, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8929.

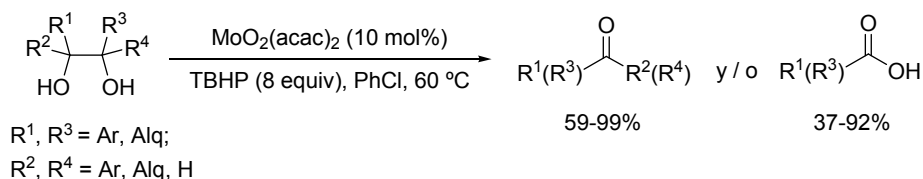
<sup>223</sup> S.M. Kim, D.W. Kim, J.W. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2876.

Dentro de estas oxidaciones a ácidos carboxílicos en ausencia de metales cabe también destacar los trabajos de Shibuya e Iwabuchi que emplean radicales nitrosilo como catalizadores en presencia de diversos oxidantes.<sup>224</sup> Inicialmente, estos autores demostraron que la combinación 1-metil-AZADO/NaOCl/NaClO<sub>2</sub> permite la oxidación de dioles terminales a los correspondientes ácidos con un átomo de carbono menos. El mecanismo de esta reacción implica la oxidación de los dioles a 2-hidroxiácidos que, inmediatamente, son oxidados a  $\alpha$ -cetoácidos por las especies de oxoammonio presentes, pudiéndose producir su descarboxilación oxidante a través de la ruptura del enlace C–C en presencia de NaClO<sub>2</sub> (Esquema 3.8).<sup>224a</sup> Estos autores han extendido la ruptura oxidante a dioles internos empleando diversos radicales nitrosilo en cantidades catalíticas y en presencia de PhI(OAc)<sub>2</sub> como oxidante estequiométrico.<sup>224b</sup>



Esquema 3.8

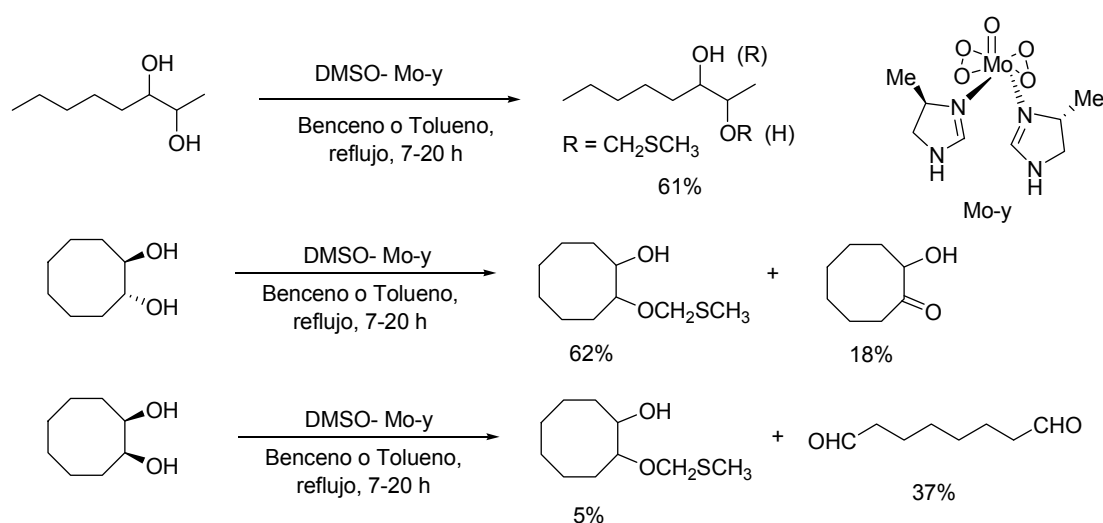
Respecto a los precedentes de oxidación de dioles catalizados por complejos de molibdeno, ya se ha recogido en los “*Antecedentes Bibliográficos Generales*” la capacidad del MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub> de promover la ruptura oxidante de unos pocos glicoles terciarios y secundarios en presencia de un exceso de *t*-BuOOH. Para estos últimos se obtienen de forma selectiva los ácidos carboxílicos (Esquema 3.9).<sup>89</sup>



Esquema 3.9

<sup>224</sup> a) M. Shibuya, T. Shibuta, H. Fukuda, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *19*, 5006 b) M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *19*, 5010.

La reacción equivalente utilizando DMSO como oxidante y un peróxido de molibdeno como catalizador, ha sido descrita por Masuyama y col. con varios dioles alifáticos y cíclicos produciendo principalmente 2-metilto-metoxialcoholes, aunque no de forma selectiva, ya que se han observado productos derivados de la ruptura y monooxidación en dos casos particulares. Así, en la oxidación del *cis*-1,2-ciclooctanodiol se obtiene mayoritariamente, aunque con bajo rendimiento, octanodial. Sin embargo, en las mismas condiciones el isómero *trans*- proporciona el metiltio-metoxialcohol correspondiente con rendimiento moderado (Esquema 3.10).<sup>225</sup> Más recientemente, la oxidación de glicoles secundarios en presencia del sistema  $[(I^{VII}Mo^{VI}_6O_{24})^{5-}]/O_2$  ha dado lugar a mezclas variables de todos los posibles productos de oxidación en función del sustrato de partida.<sup>226</sup>



Esquema 3.10

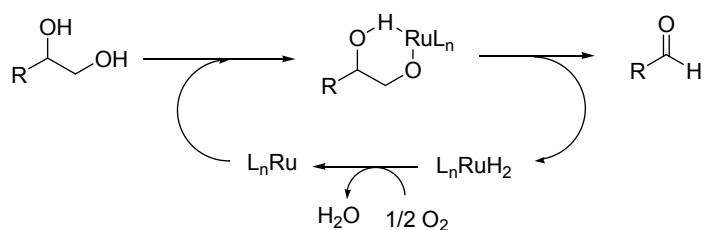
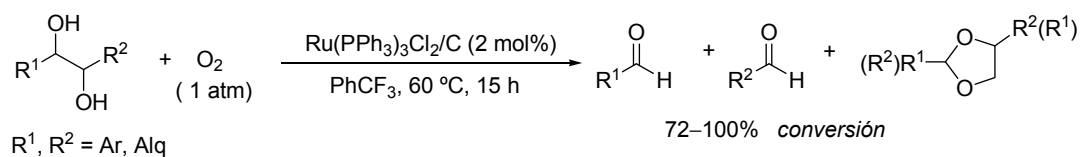
Volviendo a la ruptura de dioles para formar aldehídos, aparte de los métodos tradicionales, no se han descrito muchas metodologías completamente selectivas, aunque algunos de los ejemplos más significativos se recogen a continuación.

Ishii y col. estudiaron inicialmente la escisión de 1,2-octanodiol bajo atmósfera de oxígeno y  $Ru(PPh_3)_3Cl_2$  sobre carbón activo como catalizador. En las condiciones óptimas

<sup>225</sup> a) Y. Masuyama, A. Tshako, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3973. b) Y. Masuyama, M. Usukura, Y. Kurusu, *Chem. Lett.* **1982**, 1951.

<sup>226</sup> A.M. Khenkin, R. Neumann, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1017.

se observa la oxidación selectiva a heptanal, aunque acompañado de pequeñas cantidades del correspondiente acetal generado entre el producto de reacción y el sustrato de partida. La metodología es aplicable a otros dioles aunque en la mayoría de los ejemplos se obtienen mezclas variables con el acetal y otros productos como los derivados ácidos o productos oxidados no escindidos, lo que limita su utilidad sintética. El mecanismo de esta reacción de oxidación aeróbica es complejo, aunque es conocido que se forma un alcoxi-complejo intermedio, y que el hidruro de rutenio resultante se oxida con O<sub>2</sub> para regenerar el complejo original y H<sub>2</sub>O (Esquema 3.11).<sup>227</sup>

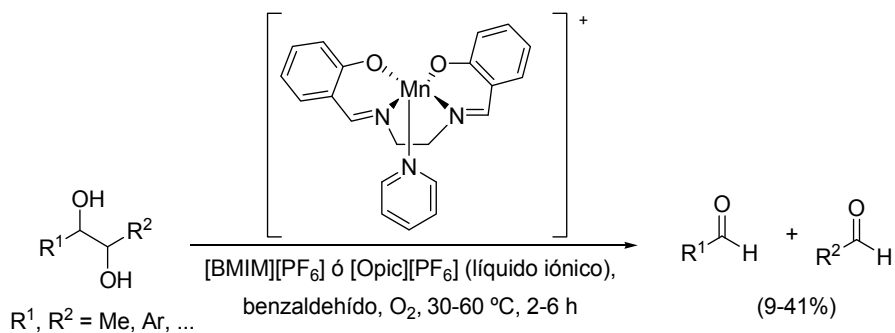


Esquema 3.11

Otra metodología medioambientalmente atractiva que también utiliza oxígeno como oxidante y un novedoso sistema catalítico, basado en complejos de Mn(III) tipo Salen disueltos en líquidos iónicos, ofrece muy buenos resultados en la obtención de cetonas. Sin embargo, la obtención de aldehídos presenta, bajo las mismas condiciones, limitaciones tales como bajos rendimientos, formación de subproductos y las sobreoxidaciones ya comentadas con otros sistemas oxidantes (Esquema 3.12).<sup>228</sup>

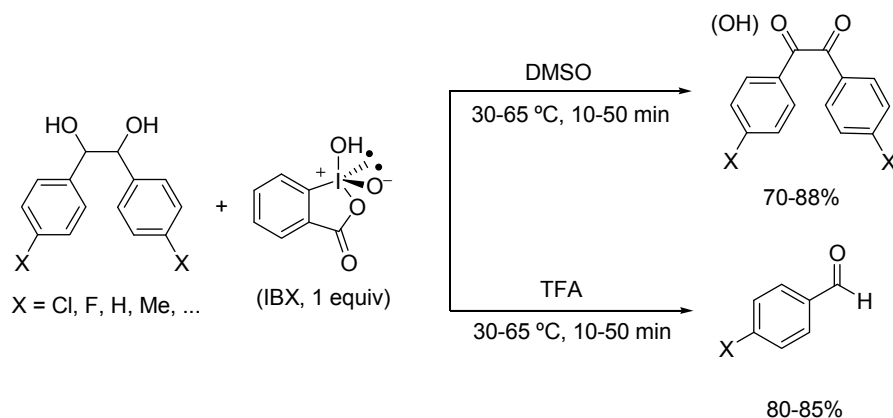
<sup>227</sup> E. Takezawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org Lett.* **1999**, *1*, 713.

<sup>228</sup> S. Riaño, D. Fernández, L. Fadini, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1282.



Esquema 3.12

En este contexto, Moorthy y col. han estudiado la reacción de 1,2 dioles terciarios y secundarios con ácido *o*-yodoxibenzoico (IBX). Los autores obtuvieron excelentes resultados para la formación de cetonas, independientemente del disolvente utilizado. Bajo las mismas condiciones en DMSO como disolvente, varios dioles secundarios ó secundario-terciarios fueron oxidados a hidroxicetonas y dicetonas, sin producirse su escisión. Sin embargo, la reacción de estos mismos sustratos cuando el disolvente elegido fue TFA, generó aldehídos con buenos rendimientos, tras la ruptura oxidante (Esquema 3.13).<sup>229</sup>

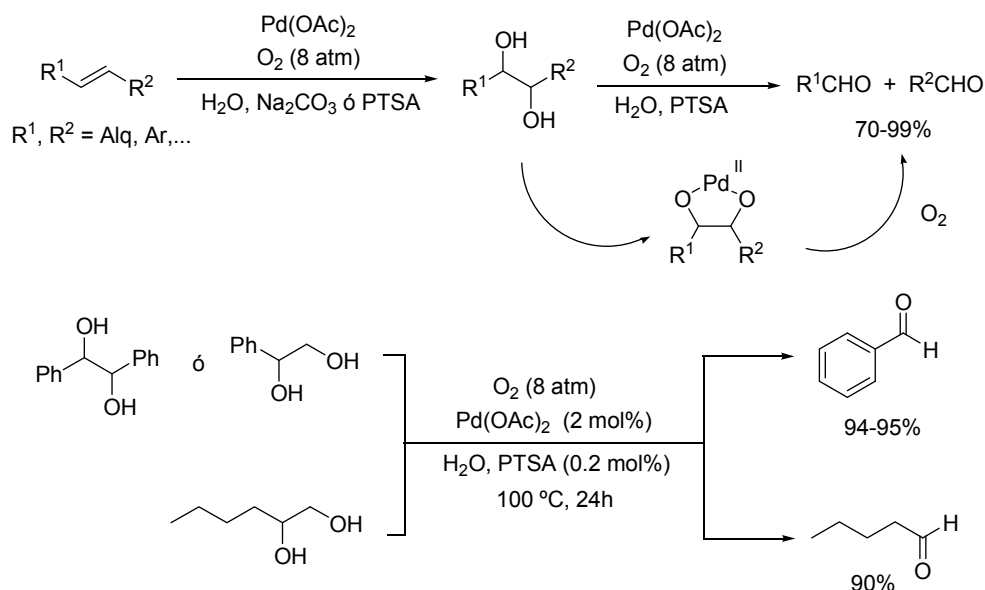


Esquema 3.13

Por otro lado, Jiang y col. han desarrollado la síntesis selectiva de 1,2 dioles y aldehídos a través de la oxidación directa de olefinas con oxígeno molecular y Pd(OAc)<sub>2</sub>, consiguiendo excelentes rendimientos. Concretamente, para la obtención de aldehídos

<sup>229</sup> J. Narasimha, N. Singhal, K. Senapati, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 767.

aromáticos y alquílicos, el mecanismo propuesto por estos autores plantea la formación de 1,2 dioles como intermediarios de reacción, los cuales serían transformados en medio ácido acuoso en los correspondientes compuestos carbonílicos a través de la formación de un complejo intermedio dioxo-Pd(II), no produciéndose, en ningún caso, otros subproductos de oxidación no deseados (Esquema 3.14). Para confirmar el mecanismo y ampliar el alcance de esta metodología, han desarrollado la reacción a partir de numerosos dioles secundarios, destacando la importancia del medio ácido en el proceso y obteniendo los correspondientes aldehídos con excelentes rendimientos (Esquema 3.14).<sup>230</sup>

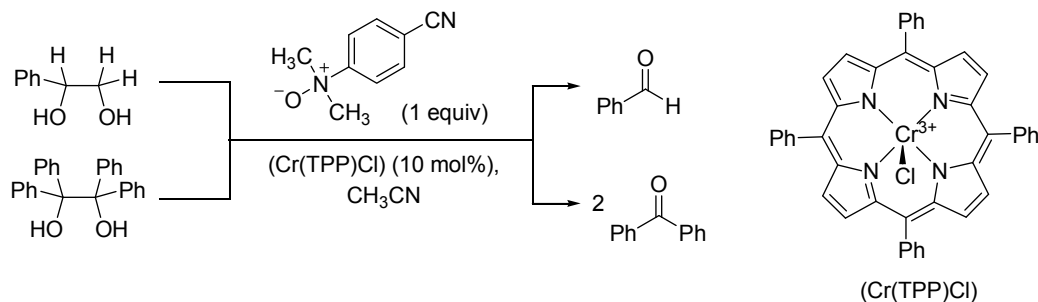


Esquema 3.14

Por otra parte, utilizando glicoles tales como 1-fenil-1,2-etanodiol ó tetrafenil-1,2-etanodiol (benzopinacol), como modelos simplificados de sistemas biológicos, en los que están involucradas enzimas *Citocromo P-450*, se han desarrollado varios estudios sobre la ruptura oxidante a benzaldehído y benzofenona respectivamente, utilizando (5,10,15,20 tetrafenilporfirato) de cromo(III), (Cr(TPP)Cl), y 4-ciano-*N,N*-dimetilnilina-*N*-óxido como oxidante estequiométrico (Esquema 3.15).<sup>231</sup>

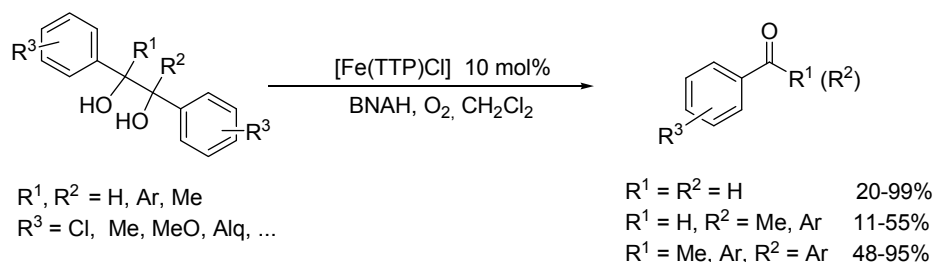
<sup>230</sup> A. Wang, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2321.

<sup>231</sup> a) R.I. Murray, S.G. Sligar, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2187. b) I. Tabushi, N. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 50, 5017. c) M.W. Nee, T.C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6123. d) K. Shimizu, H. Gut, R.I. Dorfman, *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 699. e) S. Burstein, M. Gut, *Steroids* **1976**, 28, 115.



Esquema 3.15

Okamoto y col.<sup>232</sup> han estudiado la ruptura oxidante de glicoles dibencílicos empleando como catalizadores metaloporfirinas de hierro y de manganeso en presencia de 1-bencil-3-carbomoi-1,4-dihidropiridina (BNAH) y oxígeno molecular. De este estudio concluyeron que los complejos de manganeso(III) mostraban escasa actividad en estas reacciones de oxidación. Sin embargo irradiando con luz UV-VIS y utilizando cloro(*meso*-tetrafenilporfirinato) de hierro(III), (Fe(TTP)Cl), obtuvieron selectivamente y con alto rendimiento los correspondientes benzaldehídos. El sistema oxidante también resultó ser efectivo con otros dioles aromáticos secundarios y terciarios (Esquema 3.16). Sin embargo, esta metodología no permite la ruptura de sustratos alifáticos.



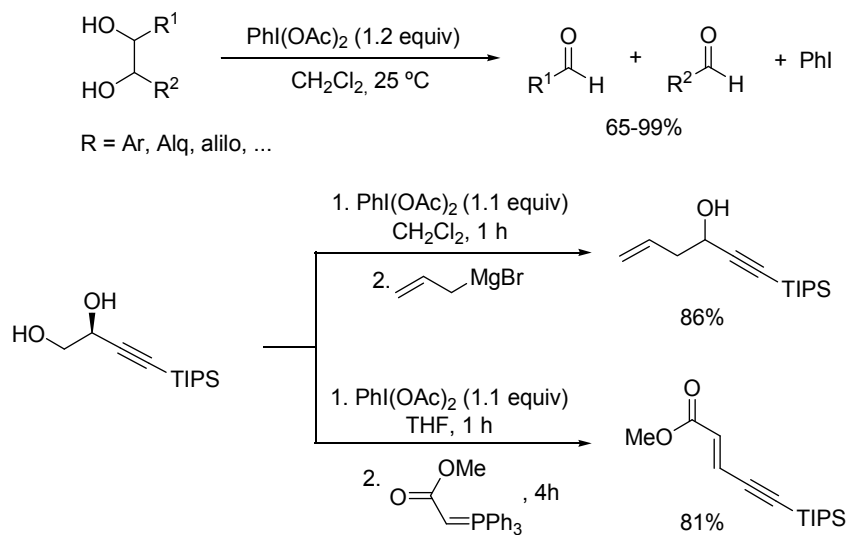
Esquema 3.16

Por último, Nicolaou ha descrito la ruptura oxidante selectiva de dioles secundarios a aldehídos en condiciones suaves empleando  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  como oxidante (Esquema 3.17).<sup>233</sup> La reacción es general con todo tipo de sustratos incluyendo dioles terminales e internos tanto bencílicos como alifáticos, obteniéndose en todos los casos excelentes rendimientos. A

<sup>232</sup> a) T. Okamoto, K. Sasaki, M. Shimada, S. Oka, *Chem. Commun.* **1985**, 381. b) T. Okamoto, K. Sasaki, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1187.

<sup>233</sup> K.C. Nicolaou, V.A. Adsool, R.H. Hale, *Org. Lett.* **2010**, *7*, 1552.

pesar de las ventajas de este protocolo, presenta el gran inconveniente del empleo del reactivo de yodo hipervalente como oxidante estequiométrico, que genera yodobenceno como subproducto en cantidades equimoleculares con los productos de reacción. Los autores han demostrado además la posibilidad de realizar reacciones posteriores con el aldehído de un modo “*one-pot*” para acceder a productos más elaborados, como por ejemplo eninos funcionalizados mediante una adición de Grignard o una olefinación de Wittig (Esquema 3.17).



Esquema 3.17

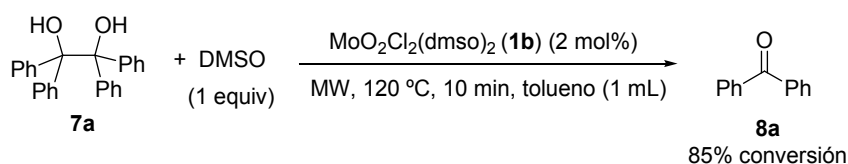


### 3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### A. DMSO como nuevo reactivo para la ruptura oxidante de dioles catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

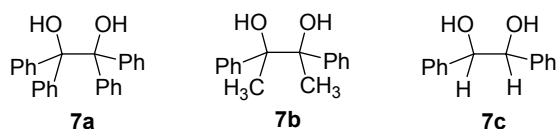
Con el objetivo, planteado en la Introducción del Capítulo, de estudiar la ruptura oxidante de glicoles catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI), empleando DMSO como reactivo oxidante medioambientalmente benigno, se eligió como sustrato modelo el 1,1,2,2-tetrafeniletano-1,2-diol (benzopinacol, **7a**). Se tomaron como base las condiciones de reacción empleadas en la reducción de sulfóxidos con pinacol donde se observaba la formación de acetona como subproducto del proceso.

Así, en la reacción de 0.25 mmoles del glicol **7a** con un equivalente de DMSO en presencia de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) (2 mol%), y empleando 1 mL de tolueno como disolvente para garantizar la homogeneidad de la reacción, se obtuvo la benzofenona (**8a**) como único producto de reacción tras 10 minutos a 120 °C en el microondas, aunque en estas condiciones la conversión fue del 85% (Esquema 3.18).



**Esquema 3.18**

A partir de este experimento y con el objetivo de determinar las condiciones óptimas para la ruptura oxidante de dioles con DMSO, se procedió a realizar un estudio de esta reacción variando el complejo de molibdeno, el número de equivalentes de oxidante, la temperatura, y el disolvente de la reacción, empleando tanto calefacción con microondas como calentamiento convencional. Teniendo en cuenta que la efectividad y selectividad de las rupturas oxidantes viene determinada por el sustrato de partida, como se ha recogido en los Antecedentes del Capítulo, en este proceso de optimización se emplearon tres glicoles bencílicos (**7a-c**) con diferente grado de activación (Figura 3.1).



**Figura 3.1**

### A.1 Estudio de las condiciones de reacción para la ruptura oxidante del benzopinacol (7a)

Programando el equipo microondas (*Discover SP System*, CEM®) a una potencia de 300 W y elevando 10 °C la temperatura respecto al experimento inicial, manteniendo el resto de variables inalteradas, el diol **7a** se oxidó completamente a la cetona **8a** con un 90% de rendimiento (Tabla 3.1, entrada 1). Como se puede observar en los espectros <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN recogidos en la Figura 3.2, la benzofenona se obtuvo de manera pura tras extracción con éter y no fueron necesarias purificaciones adicionales.

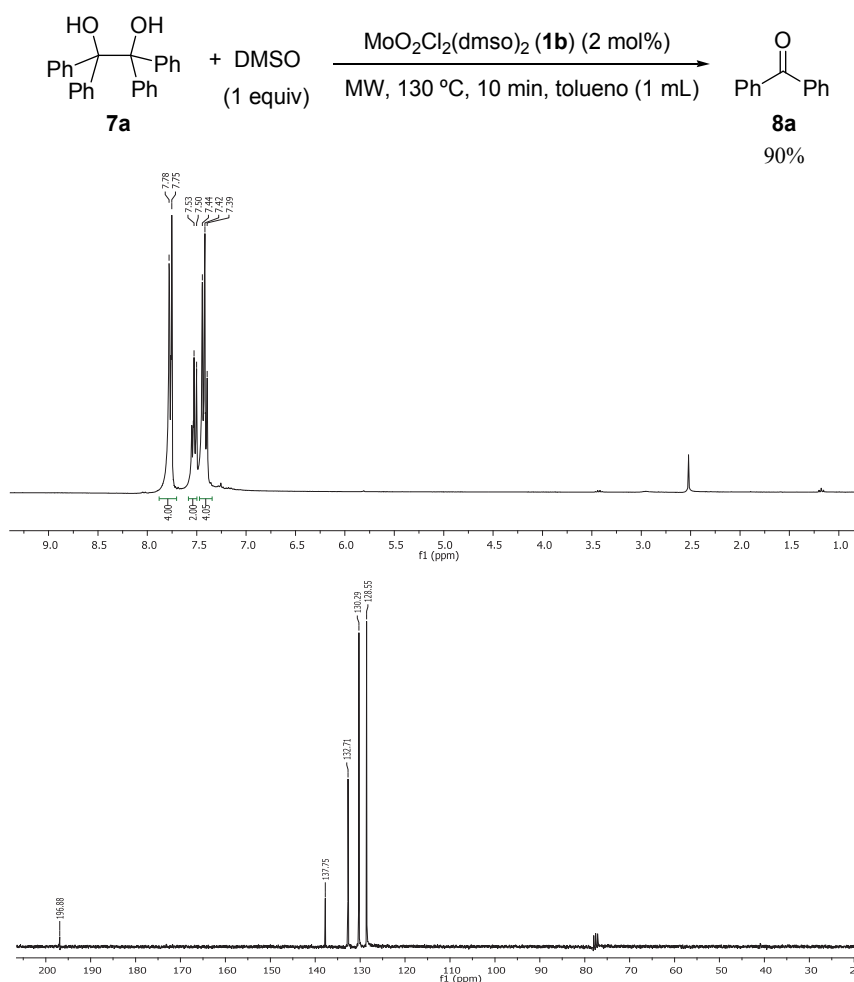


Figura 3.2. <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de la reacción de **7a** con DMSO catalizada por **1b** tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

### A.1.1 Elección de la temperatura, disolvente, y número de equivalentes de DMSO

Al disminuir la cantidad de oxidante a 0.5 equivalentes, manteniendo la temperatura, se observó un 50% de conversión al producto de reacción **8a** (Tabla 3.1, entrada 2), incluso prolongando el tiempo de reacción, lo que demuestra el papel del DMSO como oxidante estequiométrico en el proceso y la necesidad de emplear al menos 1 equivalente de DMSO para la ruptura completa del glicol estudiado **7a**. Al elevar el número de equivalentes de sulfóxido a 2 y 6 se consiguió aislar la benzofenona **8a** con rendimientos similares (Entradas 3-4), a los del experimento realizado con un solo equivalente.

**Tabla 3.1.** Influencia de la temperatura, disolvente y equivalentes de DMSO en la ruptura oxidante de **7a** catalizada por **1b**.

Entrada	DMSO (equiv)	Disolvente	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	1	Tolueno	130	10	90 (100)
2	0.5	Tolueno	130	10	– (55)
3	2	Tolueno	130	10	92 (100)
4	6	Tolueno	130	10	94 (100)
5	2	–	130	10	(100) <sup>b</sup>
6	6	–	130	10	94 (100)
7	6	–	110	5	– (76)
8	6	–	110	15	92 (100)
9	6	–	90	20	– (>97)
10	6	–	60	30	– (0)
11 <sup>c</sup>	6	–	90	90	90 (100)
12 <sup>c</sup>	6	–	100	60	92 (100)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 0.5 mmoles del diol **7a** de partida. <sup>b</sup> Se forma un 10% de difenilmetanol como subproducto. <sup>c</sup> Experimento llevado a cabo por calentamiento convencional.

Cuando se utilizaron 2 equivalentes de DMSO en ausencia de tolueno, también se completó la reacción, aunque en este caso se detectó la formación de difenilmetanol (10%) como subproducto (Entrada 5). Sin embargo, al utilizar 6 equivalentes de DMSO se observó conversión completa y totalmente selectiva hacia la formación de la cetona **8a** que se aisló con un 94% de rendimiento (Entrada 6). Por ello, para garantizar la homogeneidad y la agitación a la temperatura de reacción, a la par que evitar la formación de subproductos, se decidió utilizar 6 equivalentes de DMSO como condiciones modelo.

El hecho de que el proceso sea eficiente en ausencia de otro disolvente orgánico convierte esta reacción de ruptura oxidante de dioles en un proceso todavía más atractivo tanto medioambientalmente, como en términos económicos. Por ello se continuó el estudio utilizando DMSO como oxidante y disolvente.

A continuación se procedió a variar la temperatura, comprobándose que la reacción podía llevarse a cabo también a temperaturas más bajas, aunque en tiempos de reacción ligeramente más largos. Así, calentando a 110 °C a los 5 minutos de reacción se observó una conversión del 76% y prolongando el tiempo a 15 minutos la reacción se completó con alto rendimiento (Entradas 7-8). Disminuyendo la temperatura hasta los 90 °C se observa una conversión prácticamente cuantitativa (>97%) transcurridos 20 minutos, mientras que a 60 °C no se observó conversión alguna a los 30 minutos (Entradas 9-10).

Por último, también se estudió esta reacción mediante calefacción convencional. Así, la reacción del diol **7a** con 6 equivalentes de DMSO y un 2 mol% de catalizador a 90 °C, se completó en 90 minutos (Entrada 11). De igual modo, cuando la temperatura se elevó a 100 °C, se observaron conversiones incompletas hasta los 60 minutos de reacción, momento en el cual se consiguió aislar el producto **8a** con un 92% de rendimiento (Entrada 12).

#### ***A.1.2 Efecto del complejo de dioxomolibdeno(VI)***

Continuando con el estudio de las condiciones en la reacción del 1,1,2,2-tetrafeniletano-1,2-diol (**7a**) con DMSO, procedimos a estudiar el efecto del catalizador en este proceso de ruptura oxidante.

Como ya habíamos comprobado en los capítulos anteriores, de entre los posibles aductos  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2]$ , probablemente los más adecuados son los derivados con DMF y DMSO, porque estos ligandos no dificultan la coordinación de los sulfóxidos al centro

metálico. En nuestro grupo de investigación ya se había comprobado que la DMF es un ligando que puede ser desplazado de la esfera de coordinación del molibdeno por ligandos más básicos como los sulfóxidos.<sup>144</sup> Esto significa que, probablemente, en las condiciones de reacción (exceso de DMSO) la especie presente es  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) independientemente del complejo inicial empleado, por ejemplo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**).

Aun así, en el proceso de optimización se realizaron ensayos con los complejos  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{OPPh}_3)_2$  (**1d**),  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})$  (**1g**),  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  (**1h**) y  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  (**1i**), no observándose diferencias apreciables en cuanto a su actividad catalítica en la reacción de oxidación estudiada bajo irradiación microondas, obteniéndose rendimientos comparables a los obtenidos con **1b** (Tabla 3.2, entradas 2-6). Sin embargo, en los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los crudos de reacción de algunas de estas reacciones, el producto **8a** estaba contaminado con los ligandos liberados de los complejos. Por lo tanto, decidimos continuar empleando el complejo **1b** como catalizador en el estudio de esta reacción, ya que es un sólido de fácil preparación que se puede almacenar durante meses sin descomposición significativa (Tabla 3.2, entrada 1).

Para comprobar la eficacia de este catalizador se procedió a optimizar su carga molar. Aunque con un rendimiento algo inferior, se comprobó que la carga de catalizador **1b** podía reducirse hasta un 0.1 mol% sin necesidad de aumentar el tiempo de reacción (Entrada 7).

También es destacable que se realizó la reacción en las mismas condiciones, (130 °C, 10 minutos) sin añadir ningún complejo de dioxomolibdeno(VI), y utilizando como oxidante  $\text{DMSO-}d_6$  lo cual permite el análisis directo de los crudos de reacción evitando la extracción con éter. En este ensayo se observó la conversión completa del diol **7a** de partida, pero también la formación de difenilmetanol y bis(difenilmetil)éter junto con la benzofenona **8a**, la cual fue aislada tras purificación cromatográfica con un rendimiento del 54% (Entrada 8). Repitiendo el anterior experimento, pero elevando la temperatura hasta 160 °C, se alcanzó también conversión completa, aislándose la cetona **8a** con un 61% de rendimiento tras purificación, aunque también se formaron los mismos subproductos del ensayo anterior (Entrada 9).

Estos resultados indican que la reacción de oxidación del diol altamente activado **7a** con DMSO también tiene lugar en ausencia de catalizador, aunque no de forma selectiva. Estos resultados avalan la importancia del catalizador en el proceso de oxidación investigado, ya que en su ausencia, aunque se observa la formación de la benzofenona **8a**, la

oxidación no es selectiva en ninguna de las condiciones ensayadas. La formación de productos de oxidación (benzofenona) y de reducción (difenilmetanol y bis(difenilmetil) éter) en estos ensayos sin catalizador, parecen indicar que el diol **7a** experimenta procesos de desproporción bajo las condiciones utilizadas.

**Tabla 3.2.** Influencia del catalizador y la temperatura en la ruptura oxidante de **7a** con DMSO.

O[C@@H](c1ccccc1)[C@H](c1ccccc1)O + DMSO >> O=C(c1ccccc1)c1ccccc1
  
**7a** + DMSO (6 equiv)  $\xrightarrow[T (\text{°C}), t (\text{min})]{[\text{Mo}] (X \text{ mol}\%)}$  **8a**

Entrada	[Mo]	(mol%)	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2	130	10	94
2	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2	130	10	91
3	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (OPPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1d</b> )	2	130	10	92
4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (bipy) ( <b>1g</b> )	2	130	10	90
5	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub> ( <b>1h</b> )	2	130	10	90
6	[MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ( <b>1i</b> )	2	130	10	87
7 <sup>b</sup>	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	0.1	130	10	92 (100)
8 <sup>c</sup>	–	–	130	10	54 (100) <sup>d</sup>
9 <sup>c</sup>	–	–	160	10	61 (100) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 0.25 mmoles del diol **7a** de partida. <sup>b</sup> Reacción realizada a partir de 3 mmoles del diol **7a**. <sup>c</sup> Reacción llevada a cabo en DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>d</sup> Se formaron difenilmetanol y bis(difenilmetil) éter junto con **8a** (entrada 8: ~1/1.33; entrada 9: ~1/1.8).

### A.2 Estudio de las condiciones de reacción para la ruptura oxidante de 2,3-difenil-2,3-butanodiol (**7b**) y 1,2-difenil-etanodiol (**7c**)

Una vez determinadas las condiciones óptimas para la ruptura oxidante del diol modelo **7a** con DMSO catalizada por Mo(VI), continuamos el estudio con los otros dioles seleccionados: 2,3-difenil-2,3-butanodiol (**7b**) y 1,2-difenil-etanodiol (**7c**), ambos comercializados como formas meso.

### A.2.1 Estudio con 2,3-difenil-2,3-butanodiol (**7b**)

Cuando se trató 2,3-difenil-2,3-butanodiol (**7b**) con 6 equivalentes de DMSO y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) (2 mol%) a 130 °C bajo calentamiento con irradiación microondas durante 10 minutos (análogas condiciones a las empleadas con **7a**), se observó la conversión selectiva y completa a acetofenona (**8b**), la cual se pudo aislar pura con un rendimiento del 93% (Tabla 3.3, entrada 1). En estas condiciones, también se pudo disminuir la carga del catalizador **1b** hasta un 0.1 mol% (Entrada 2).

La ruptura oxidante de **7b** también se produjo de manera completa por calentamiento térmico convencional a 100 °C durante 30 minutos (Entrada 3), pudiéndose también reducir la carga del catalizador **1b** hasta un 0.1 mol% (Entrada 4). Sin embargo en ausencia del catalizador, al contrario de lo que ocurría con **7a**, se forma únicamente un ~5% de acetofenona **8b** (Entrada 5) en las condiciones de la Entrada 1.

**Tabla 3.3.** Influencia de la cantidad de catalizador **1b** y la temperatura en la ruptura oxidante de **7b** con DMSO.

Entrada	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ ( <b>1b</b> ) (mol%)	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	2	130	10	92 (100)
2	0.1	130	10	91 (100)
3 <sup>b</sup>	2	100	30	91 (100)
4 <sup>b</sup>	0.1	100	30	90 (100)
5	—	130	10	— (5)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 0.5 mmoles del diol **7b** de partida. <sup>b</sup> Experimento llevado a cabo por calentamiento convencional.

### A.2.2 Estudio con 1,2-difenil-etanodiol (**7c**)

En vista de los buenos resultados obtenidos con los dioles dterciarios se ensayó la reacción con un diol secundario, con el objetivo de determinar si el nuevo sistema oxidante Mo(VI)/DMSO es capaz de realizar rupturas oxidantes de sustratos menos activados y si la ruptura es selectiva hacia la formación de aldehídos.

Así, al tratar el diol secundario elegido como modelo, 1,2-difenil-etanodiol (**7c**), con DMSO a 120 °C durante 10 minutos, se observó la ruptura oxidante del mismo hacia la formación selectiva de benzaldehído (**8c**) con una conversión del 75% (Tabla 3.4, entrada 1). Además por análisis de los espectros CG-EM y <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se apreciaron cantidades pequeñas de otros subproductos, obteniéndose el producto final menos puro que con los dioles anteriores. Estas reacciones secundarias podrían deberse a la presencia de agua en el medio de reacción (el proceso no se realiza en condiciones anhidras y además se genera agua como subproducto) y, por ello, se decidió añadir al medio de reacción tamiz molecular (activado de 4 Å) para intentar minimizar la cantidad de agua presente. Al repetir el experimento anterior en presencia del tamiz, se observó la formación del aldehído **8c** tras 20 minutos con una conversión del 90% y, lo que es más importante, de manera selectiva y limpia (Entrada 2). Aumentando ligeramente la temperatura a 130 °C se consiguió reacción completa y selectiva del diol **7c** en tan sólo 10 minutos, pudiéndose aislar el benzaldehído (**8c**) con un rendimiento del 94%. (Entrada 3). Además, al igual que con los otros dos dioles ya ensayados, se pudo reducir la carga molar del catalizador **1b** hasta un 0.1 mol% sin merma en la reactividad o el rendimiento (Entrada 4).

**Tabla 3.4.** Condiciones de reacción en la ruptura oxidante de **7c** con DMSO catalizada por **1b**.

Oc1ccccc1C(O)c2ccccc2 + DMSO  $\xrightarrow[\text{T (°C), t (min), tamiz molecular (4 Å)}]{\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2 \text{ (1b) (X mol\%)}}$  O=Cc1ccccc1

**7c** (6 equiv)  **8c**

Entrada	<b>1b</b> (X mol%)	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	2	120	10	– (75)
2	2	120	20	– (90)
3	2	130	10	94 (100)
4	0.1	130	10	93 (100)
5	–	130	30	– (0)
6 <sup>c</sup>	2	100	60	– (80)
7 <sup>c</sup>	2	120	120	89 (100)
8 <sup>c</sup>	–	120	240	– (0)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento de producto aislado referido a 0.25 mmoles del diol **7a** de partida. <sup>b</sup> Reacción llevada a cabo en ausencia de tamiz molecular. <sup>c</sup> Experimento llevado a cabo por calentamiento convencional.



En estas mismas condiciones de reacción, pero en ausencia de catalizador, no se observó evolución alguna, incluso alargando el tiempo de reacción hasta los 30 minutos (Entrada 5). Por último, cuando la reacción de este diol **7c** se llevó a cabo mediante calefacción convencional a 100 °C, empleando 6 equivalentes de DMSO y un 2 mol% de **1b**, se obtuvo un 80% de conversión con total selectividad al aldehído **8c** tras 60 minutos de reacción (Entrada 6). La conversión fue completa elevando la temperatura a 120 °C y el tiempo de reacción a 2 horas, aislándose **8c** con un 89% de rendimiento, siendo también necesaria la adición de tamiz molecular para obtener el producto con completa selectividad (Entrada 7). En estas mismas condiciones pero sin la adición del catalizador, no se observó conversión alguna, incluso prolongando el tiempo de calefacción (Entrada 8).

### A.3 Alcance sintético de la ruptura oxidante de glicoles

En resumen, de nuestros estudios sobre las condiciones de reacción se han determinado diferentes combinaciones eficientes de catalizador/temperatura/tiempo de calentamiento para la completa y selectiva ruptura oxidante de glicoles con diferente grado de activación, tanto bajo calentamiento convencional como con microondas. Así, tanto glicoles terciarios, tales como 1,1,2,2-tetrafeniletano-1,2-diol (**7a**) y 2,3-difenil-2,3-butanodiol (**7b**), como un glicol secundario (2,2-difenil-etanodiol, **7c**) en presencia de tamiz molecular, pueden romperse selectivamente con DMSO en presencia de especies de dioxomolibdeno(VI).

En vista de estos resultados obtenidos con los tres dioles ensayados **7a-c**, y con el objetivo de evaluar el alcance y generalidad del proceso, se llevó a cabo la reacción con diferentes glicoles. Para ello se utilizaron una serie de dioles accesibles comercialmente **7m-r** y, de manera complementaria, se prepararon otros glicoles funcionalizados, tales como **7d-l** y **7s-v**.

#### A.3.1 Síntesis de los dioles **7d-l** y **7s-v**

Los dioles aromáticos **7d-g** se sintetizaron con buenos rendimientos por tratamiento de las respectivas diaril cetonas **8d-g**, suspendidas en una mezcla 1:1 de etanol:agua, con aluminio en polvo, InBr<sub>3</sub> y NH<sub>4</sub>Cl a 80 °C (Tabla 3.5, entradas 1-4).<sup>234</sup>

<sup>234</sup> C. Wang, Y. Pan, A. Wu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 429.

Por otro lado, la reacción de las metil cetonas **8h-l** con aluminio en polvo y KOH en metanol a temperatura ambiente condujo a los dioles **7h-l** con altos rendimientos tras 6 horas de reacción (Tabla 3.5, entradas 5-9).<sup>235</sup> Del mismo modo, y en menores tiempos de reacción, se obtuvieron los dioles **7s-v** partiendo de los aldehídos **8s-v** (Entradas 10-13).

**Tabla 3.5.** Preparación de los glicoles funcionalizados **7d-l** y **7s-v**.

Entrada	<b>8</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Método	<b>7</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>8d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>A</b>	<b>7d</b>	91
2	<b>8e</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>7e</b>	87
3	<b>8f</b>	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>7f</b>	85
4	<b>8g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>7g</b>	94
5	<b>8h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>B</b>	<b>7h</b>	93
6	<b>8i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me		<b>7i</b>	94
7	<b>8j</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me		<b>7j</b>	85
8	<b>8k</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me		<b>7k</b>	91
9	<b>8l</b>	3,5-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me		<b>7l</b>	87
10	<b>8s</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>B</b>	<b>7s</b>	89
11	<b>8t</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H		<b>7t</b>	91
12	<b>8u</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H		<b>7u</b>	83
13	<b>8v</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H		<b>7v</b>	82

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado referido a los carbonilos **8** de partida tras purificación por columna.

### A.3.2 Oxidación de glicoles **7** con DMSO catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**)

En primer lugar se ensayó la oxidación de dioles diterciarios dibencílicos tanto con cuatro sustituyentes aromáticos **7d-g**, como aquellos con sustitución mixta alquilo-arilo **7h-l** (Tabla 3.6). Estas reacciones se llevaron a cabo con microondas a 130 °C durante 10–20 min, con DMSO (6 equiv) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) (2 mol%) como catalizador.

<sup>235</sup> J. M. Khurana, A. Sehgal, A. Gogia, A. Manian, G. C. Maikap, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1996**, 2213.

**Tabla 3.6.** Ruptura de glicoles terciarios **7d-l** con DMSO catalizada por **1b** y formación de las cetonas **8d-l**.

Entrada	<b>7</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (min)	Producto	<b>8</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>7d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10		<b>8d</b>	86
2	<b>7e</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10		<b>8e</b>	92
3	<b>7f</b>	Ph	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15		<b>8f</b>	87
4	<b>7g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15		<b>8g</b>	89
5	<b>7h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	10		<b>8h</b>	93
6	<b>7i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	10		<b>8i</b>	87
7	<b>7j</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	20		<b>8j</b>	84
8	<b>7k</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	15		<b>8k</b>	89
9	<b>7l</b>	3,5-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10		<b>8l</b>	91

<sup>a</sup> Rendimiento referido a 0.5 mmoles de los dioles **7** de partida.

Se obtuvieron en todos los casos las correspondientes cetonas **8d-l** con elevados rendimientos tras una simple extracción con dietil éter, sin necesidad de purificación adicional, con independencia de la naturaleza electrónica de los restos arilo del diol de partida. Únicamente con algunos dioles fueron necesarios tiempos de reacción ligeramente superiores, 15-20 minutos, a los determinados para los dioles modelo.

Siguiendo con el estudio del ámbito de aplicación, y vistos los buenos resultados en la obtención de benzaldehído (**8c**) a partir del diol **7c**, se ensayó la reacción en las mismas condiciones para la ruptura selectiva de diferentes glicoles disecundarios funcionalizados. Y así, partiendo de los dioles secundarios bencílicos **7s-v** se obtuvieron los benzaldehídos **8s-v** de forma totalmente selectiva y con altos rendimientos, sin observarse en ningún caso productos de sobreoxidación (Tabla 3.7, entradas 1-4).

**Tabla 3.7.** Ruptura de glicoles secundarios **7s-v** y formación de los aldehídos **8s-v**.

Entrada	<b>7</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T (°C)	t (min)	Producto	<b>8</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	<b>7s</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130	40		<b>8s</b>	92
2	<b>7t</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130	20		<b>8t</b>	95
3	<b>7u</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	130	20		<b>8u</b>	83
4	<b>7v</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	110	15		<b>8v</b>	91

<sup>a</sup> Rendimiento referido a 0.5 mmoles de los dioles **7** de partida tras extracción.

A continuación se evaluó la reacción con los dioles menos activados **7m-r** y **7w-z**. Debido a la posible formación de compuestos carbonílicos volátiles, la mayoría de estos experimentos se realizaron empleando DMSO- $d_6$  como reactivo y disolvente para evitar así el proceso de extracción y poder analizar directamente el  $^1\text{H}$ -RMN de los crudos de reacción. La formación de los productos de reacción se cuantificó utilizando como patrones internos dibromometano o trimetoxibenceno.

En primer lugar se emplearon los dioles dialquílicos terciarios **7m-n** observándose que, simplemente incrementando la temperatura y/o el tiempo de reacción respecto a las utilizadas con los dioles bencílicos, la ruptura oxidante con DMSO en presencia de **1b** se producía de manera completa y con excelentes rendimientos (Tabla 3.8, entradas 1-2).

Del mismo modo, el incremento del tiempo de reacción hasta los 20 minutos fue suficiente para la ruptura de los sustratos **7ñ-o** que presentan un hidroxilo terciario y uno secundario de diferente activación (Tabla 3.8, entradas 3-4). La reacción con el sustrato **7ñ** se realizó con DMSO no deuterado por lo que el acetaldehído, uno de los productos de reacción, no pudo ser cuantificado tras el proceso de extracción. En el caso del diol no simétrico **7o**, como se observa en la Figura 3.3, se obtuvieron los dos productos esperados de su escisión, **8c** y **8m**, con altos rendimientos, determinados por  $^1\text{H}$ -RMN empleando trimetoxibenceno como patrón.

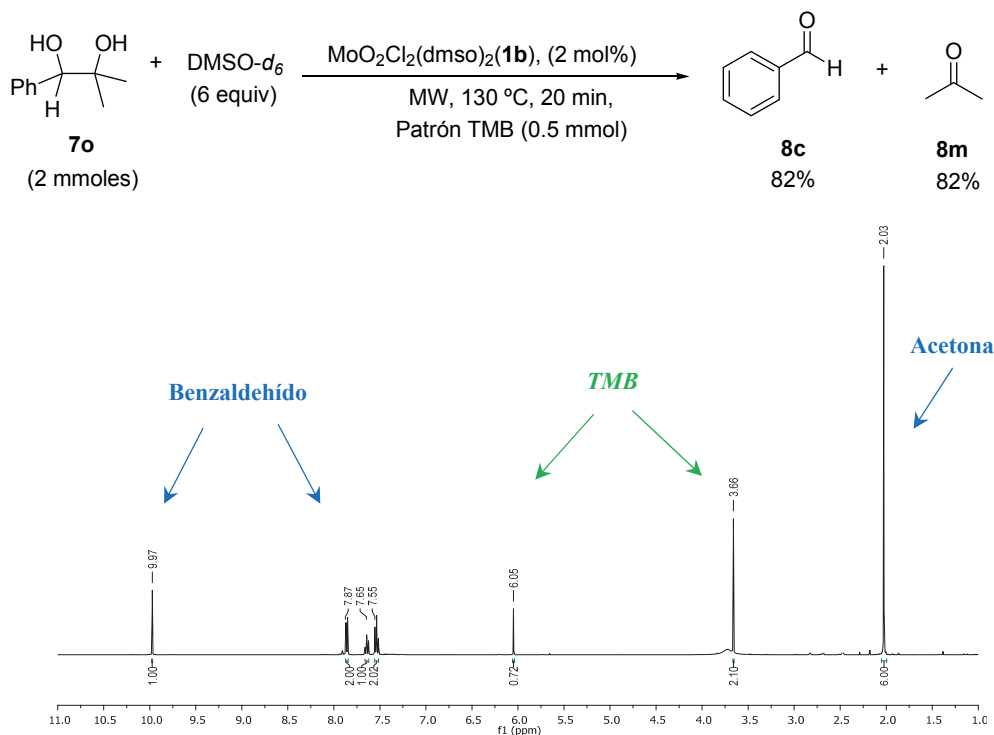
Al contrario que los dioles anteriores, la ruptura de pinanodiol (**7p**) se produce en condiciones más suaves (110 °C), probablemente debido a la tensión anular liberada en el proceso. Sin embargo, se pierde la configuración y se obtiene el producto como mezcla de diastereoisómeros (Tabla 3.8, entrada 5).

La combinación DMSO/**1b** resultó ser también efectiva en la ruptura del glicol terminal **7q**, realizando la reacción a 170 °C y en presencia de tamiz molecular, obteniéndose como único producto acetofenona en excelente rendimiento (Entrada 6). En este caso, el formaldehído generado como producto de la ruptura oxidante es extremadamente volátil y, además, también podría ser adsorbido por el tamiz molecular, por lo que no se detectó su presencia en el análisis de los espectros de RMN del crudo de reacción.

**Tabla 3.8.** Oxidación de los glicoles **7m-r** y **7w-z** y formación de los carbonilos **8**.

Entrada	Sustrato	<b>7</b>	T (°C)	t (min)	Producto	<b>8</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>7m</b>	150	20		<b>8m</b>	93
2 <sup>b</sup>		<b>7n</b>	130	40		<b>8n</b>	95
3 <sup>c</sup>		<b>7ñ</b>	130	20		<b>8a</b>	93
4		<b>7o</b>	130	20		<b>8c+8m</b>	82 / 82
5 <sup>b</sup>		<b>7p</b>	110	15		<b>8p</b>	87 <sup>d</sup>
6 <sup>b</sup>		<b>7q</b>	170	10		<b>8b</b>	95
7 <sup>b,c</sup>		<b>7r</b>	150	20		<b>8c</b>	91
8 <sup>b</sup>		<b>7w</b>	130-170	30	–	–	– (0)
9 <sup>b</sup>		<b>7x</b>	130-170	15	–	–	– (0)
10		<b>7y</b>	130	15	–	–	– (>97)

<sup>a</sup> Rendimiento referido a los dioles **7** de partida. Las reacciones se llevaron cabo con DMSO-*d*<sub>6</sub> y se cuantificaron con patrón interno (trimetoxibenceno o dibromometano). Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>b</sup> Experimento realizado añadiendo tamiz molecular (4 Å). <sup>c</sup> Reacción realizada empleando DMSO en lugar de DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>d</sup> Obtenido como mezcla de diastereoisómeros 1.5/1.



**Figura 3.3.**  $^1\text{H-NMR}$  de la reacción de **7o** con  $\text{DMSO-}d_6$  catalizada por **1b** y cuantificada mediante la adición de 0.5 mmoles de trimetoxibenceno (TMB).

Por último, para finalizar con el estudio de la generalización de esta reacción de ruptura oxidante de dioles con  $\text{DMSO}$ , se evaluó la reacción de sustratos no activados como un diol secundario alquílico cíclico (**7w**) y dos dioles alifáticos terminales (**7x-y**). En el caso del ciclohexano-1,2-diol (**7w**), a las temperaturas habituales, 130-170 °C, no se observó conversión del diol de partida en ningún caso (Tabla 3.8, entrada 8).

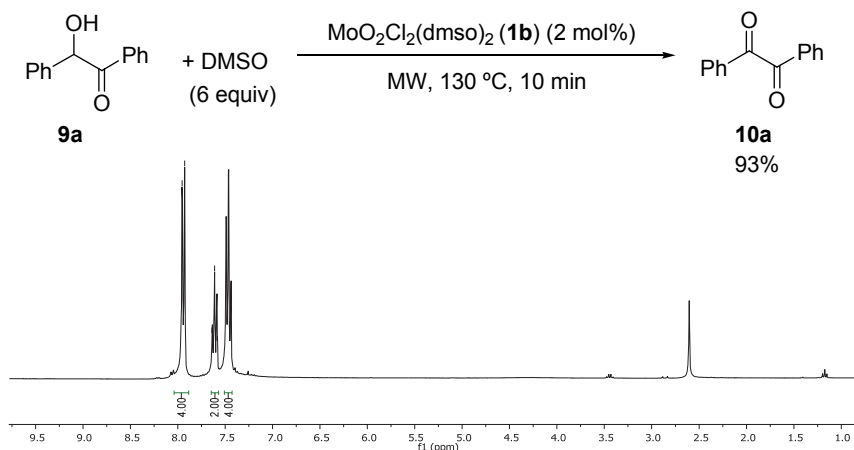
Del mismo modo un diol alifático terminal como el octano-1,2-diol **7x**, a temperaturas entre 130 y 170 °C no evolucionó en presencia de nuestro sistema oxidante (Tabla 3.8, entrada 9) mientras que a 200 °C, se observó fundamentalmente la descomposición del diol inicial. A 130 °C, el etilenglicol (**7y**) reacciona casi completamente (conversión >97%) (Tabla 3.8, entrada 10). Sin embargo, mientras que por el análisis de los espectros de RMN se observa la práctica desaparición del etilenglicol, el consumo de  $\text{DMSO-}d_6$  y la formación de  $(\text{CD}_3)_2\text{S}$ , no se pudo determinar inequívocamente la identidad de los productos de oxidación del etilenglicol.

## **B. DMSO como nuevo reactivo en la oxidación de compuestos $\alpha$ -hidroxicarbonílicos catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)**

En algunos trabajos sobre los procesos de ruptura oxidante de glicoles secundarios para formar aldehídos o ácidos se propone la formación de compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos como intermedios de reacción (véase por ejemplo el Esquema 3.8 del presente capítulo).<sup>222-224</sup> Por esta razón, nos planteamos continuar con el estudio de reacción de ruptura oxidante de glicoles, con nuestro sistema DMSO/Mo(VI), aplicándolo a compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos con el objetivo de comprobar si éstos podrían ser intermedios en nuestra reacción.

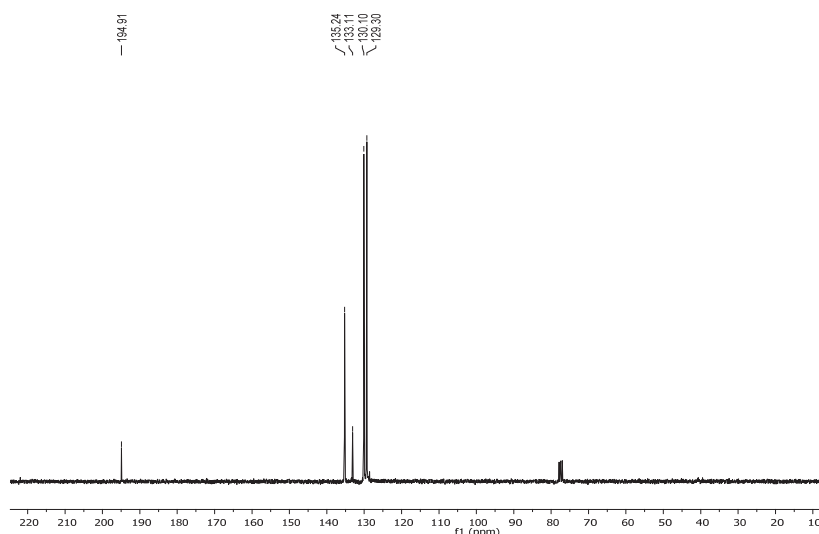
Inicialmente se eligió como sustrato modelo la benzoína (**9a**). Así, partiendo de 1 mmol de **9a** con 6 equivalentes de DMSO, junto con un 2 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), a 130 °C durante 10 minutos en el microondas, se observó la completa desaparición del sustrato de partida y la formación exclusiva de la 1,2-difeniletanodiona **10a**, aislándose de manera pura, como se puede observar en las Figuras 3.4 y 3.5, con un 93 % de rendimiento tras extracción con dietil éter.

A partir de este resultado, debido a que no se observan productos derivados de la ruptura del enlace carbono-carbono, se puede concluir que las  $\alpha$ -hidroxicetonas no serían intermedios de reacción en la ruptura oxidante de glicoles con DMSO en presencia de Mo(VI), en las condiciones empleadas en el apartado anterior.



**Figura 3.4.** <sup>1</sup>H-RMN de la reacción de **9a** con DMSO catalizada por **1b** tras extracción con Et<sub>2</sub>O.





**Figura 3.5.**  $^{13}\text{C}$ -RMN de la reacción de **9a** con DMSO catalizada por **1b** tras extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Sin embargo, las 1,2-dicetonas son compuestos de relevancia en Química Orgánica, ya que además son intermedios útiles para la preparación de compuestos heterocíclicos biológicamente activos, tales como imidazoles, quinoxalinas, y oxazoles.<sup>236</sup> Las primeras oxidaciones descritas hace 150 años de benzoína a bencilo fueron llevadas a cabo con  $\text{HNO}_3$ , o cloro.<sup>237</sup> Otras oxidaciones tradicionales a partir de benzoínas, hidrobenzoínas, aldehídos y alquinos requieren de grandes excesos de oxidantes metálicos, como por ejemplo,  $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2$  en piridina,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-NH}_4\text{NO}_3$ ,  $\text{SeO}_2$ , etc. Estos métodos tienen como inconvenientes la dificultad de acceder a benzoínas y bencilos funcionalizados, y en muchos casos, las drásticas condiciones de reacción, que dan lugar a rendimientos de reacción irregulares y la contaminación por metales pesados.<sup>238</sup>

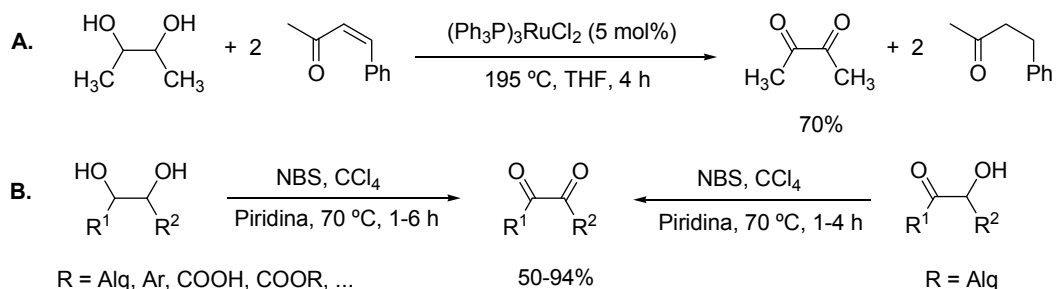
La oxidación directa de 1,2-dioles, y  $\alpha$ -hidroxicetonas para la obtención de dicetonas es una transformación atractiva, y durante la última década varios protocolos han sido

<sup>236</sup> a) A. McKillop, B.P. Swann, M.E. Ford, E.C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3641. b) B.M. Choudary, M.L. Kantam, A. Rahman, C. Reddy, K. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 763. c) S.L. Jain, V.B. Sharma, B. Sain, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1233. d) C.M. Che, W. Yu, P.M. Chan, W.C. Cheng, W.K. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11380. e) Y. Shimakawa, T. Morikawa, S. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1786. f) K. Huang, K. Cheng, B. Yao, Y. Xie, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5732.

<sup>237</sup> a) Laurent, *Ann.* **1836**, *17*, 91. b) Zinin, *ibid.* **1840**, *34*, 188.

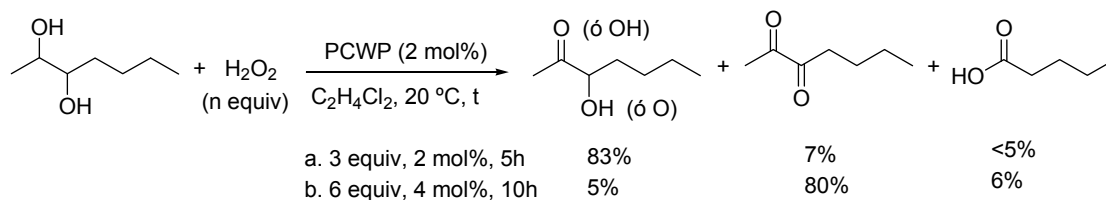
<sup>238</sup> a) N.S. Srinivasan, D.G. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *79*, 1944. b) Z. Zala, *Helv Chim Acta*, **1926**, *9*, 288. c) J. Bacharach, J. Brolles, *Rec. Trav. Chim.* **1931**, *50*, 732.

descritos.<sup>239</sup> Por ejemplo, Regen y Whitesides han puesto a punto la oxidación selectiva de dioles a dicetonas catalizada por complejos de Rutenio, aunque en condiciones drásticas de reacción y con rendimientos moderados (Esquema 3.19, A).<sup>240</sup> Cabe también destacar el procedimiento desarrollado por Khurana y col. utilizando N-bromosuccinimida (NBS) como oxidante estequiométrico, en el que también demostraron el alcance de la oxidación de aciloinas alifáticas con rendimientos de moderados a altos (Esquema 3.19, B).<sup>241</sup>



Esquema 3.19

Por otro lado, el grupo de Ishii ha demostrado que complejos peroxotungstofosfato (PCWP), en presencia de peróxido de hidrógeno catalizan la oxidación de dioles. Sin embargo, el proceso no es selectivo obteniéndose cantidades variables de ácidos carboxílicos y  $\alpha$ -hidroxicetonas junto a las correspondientes dicetonas (Esquema 3.20).<sup>242</sup>



Esquema 3.20

<sup>239</sup> a) W. Ren, Y. Xia, Y. Zhang, X. Wan, Z. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1841. b) W. Ren, J. Liu, L. Chen, X. Wan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1424. c) S. Mori, M. Takubo, T. Yanase, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1630. d) S. Chen, Z. Liu, E. Shi, L. Chen, W. Wei, H. Li, Y. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2274. e) W. Ren, Y. Xia, S.-J. Ji, X. Wan, J. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1841.

<sup>240</sup> S.L. Regen, G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1972**, *11*, 1833.

<sup>241</sup> J.M. Khurana, M. Bhaskar, M. Kandpa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4909.

<sup>242</sup> T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1523.

### B.1 Estudio de las condiciones de reacción para la oxidación de benzoína (**9a**)

Una vez probada la oxidación de la benzoína (**9a**) a 1,2-difeniletanonona (**10a**), y con el objetivo de determinar la temperatura a la que se producía la reacción realizamos varios ensayos empleando la calefacción por microondas con el mismo sustrato modelo **9a** y utilizando DMSO-*d*<sub>6</sub> (4 equiv) como oxidante para analizar directamente el crudo de reacción sin la necesidad de realizar la extracción. Así, se llevó a cabo la reacción de 1 mmol de **9a**, junto con un 2 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**), reduciendo la temperatura hasta 70 °C. Tras 10 minutos, se observó una conversión hacia la dicetona **10a** del 81%, no superándose esta conversión incluso prolongando el tiempo de reacción hasta los 20 minutos (Tabla 3.9, entradas 1 y 2).

**Tabla 3.9.** Influencia de la temperatura y catalizador en la oxidación de benzoína (**9a**) con DMSO.

O=C(O)c1ccccc1 + DMSO-*d*<sub>6</sub> (n equiv)  $\xrightarrow[T, t \text{ (MW)}]{[\text{Mo}] \text{ (X mol\%)}}$  O=C(O)c1ccccc1

**9a**  **10a**

Entrada	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> (equiv)	[Mo]	(mol%)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2	70	10	– (81)
2	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2	70	20	– (80)
3	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	2	90	10	91 (100)
4	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmsO) <sub>2</sub> ( <b>1b</b> )	0.1	90	10	90 (100)
5	6	–	–	90	10	– (<5)
6	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (dmf) <sub>2</sub> ( <b>1a</b> )	2	90	10	89 (100)
7	4	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (OPPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>1d</b> )	2	90	10	87 (100)

<sup>a</sup> Entre paréntesis conversión determinada por análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rendimiento en producto aislado referido a 1 mmol de la hidroxiketona **9a** de partida.

La conversión completa de **9a** a **10a** se alcanzó al elevar la temperatura hasta 90 °C, obteniéndose además un elevado rendimiento (Entrada 3). A esta misma temperatura, se comprobó que la carga de catalizador se podía reducir más de un orden de magnitud, hasta 0.1 mol%, sin que disminuyera la conversión o el rendimiento (Entrada 4).

Por último, al llevar a cabo la reacción en ausencia de catalizador, en las mismas condiciones ó con mayor cantidad de DMSO-*d*<sub>6</sub>, no se observó evolución apreciable hacia la dicetona (Entrada 5). Por su parte, la variación del catalizador por otros como **1a** ó **1d**, condujo a resultados comparables a los obtenidos con **1b** (Entradas 6-7).

## B.2 Generalización en la oxidación de $\alpha$ -hidroxicetonas (**9**)

Como ya se ha comentado, estos resultados parecen indicar que las  $\alpha$ -hidroxicetonas no son intermedios en la ruptura de glicoles funcionalizados con el sistema oxidante DMSO/Mo(VI). Sin embargo, este mismo sistema ha demostrado ser eficiente en la oxidación selectiva y en condiciones suaves de la benzoína **9a** a la dicetona **10a**. Por ello, decidimos estudiar la evolución de otras  $\alpha$ -hidroxicetonas funcionalizadas comerciales **9b-e** para comprobar si este proceso era exclusivo de la benzoína o presenta cierta generalidad.

Empleando las condiciones contrastadas en el estudio anterior con la benzoína, calentando en microondas a 90 °C durante 10 minutos, se aislaron de manera totalmente selectiva y con conversiones completas las correspondientes dicetonas **10a-e** con excelentes rendimientos (Tabla 3.10). Éstas se obtuvieron de manera pura tras simple extracción con dietil éter, sin necesidad de purificación posterior. Cabe destacar que la oxidación tiene lugar con aciloínas que presentan cetonas aromáticas (Entradas 1-2), heteroaromáticas (Entradas 3-4) o alifáticas (Entrada 5). En ninguna de estas reacciones se detectaron, si quiera, trazas de productos derivados de la ruptura oxidante.

**Tabla 3.10.** Oxidación de las  $\alpha$ -hidroxicetonas (**9**) a las dicetonas (**10**) con DMSO catalizada por **1b**.

Entrada	Sustrato	<b>9</b>	Producto	<b>10</b>	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1		<b>9a</b>		<b>10a</b>	93
2		<b>9b</b>		<b>10b</b>	94
3		<b>9c</b>		<b>10c</b>	93
4		<b>9d</b>		<b>10d</b>	94
5		<b>9e</b>		<b>10e</b>	92

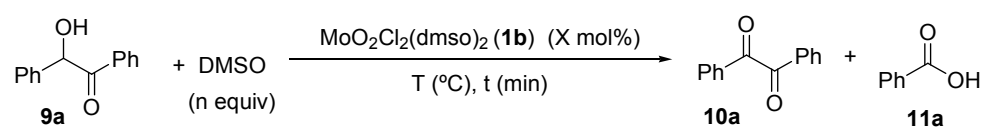
<sup>a</sup> Rendimiento referido a las  $\alpha$ -hidroxicetonas **9** de partida tras extracción con Et<sub>2</sub>O.

### B.3 Ruptura oxidante de benzoína (**9a**)

Con el objetivo de extender la aplicabilidad del sistema oxidante DMSO/Mo(VI) a la posible escisión de  $\alpha$ -hidroxicetonas o dicetonas, se realizaron a continuación una serie de experimentos con la benzoína **9a** forzando las condiciones respecto a los ensayos realizados anteriormente. Así, en la reacción de **9a** (1 mmol) con DMSO (6 equiv), en presencia de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) (2 mol%) a 200 °C en el reactor microondas, se observó la conversión completa del sustrato de partida a los 10 minutos, formándose junto a la dicetona **10a**, ácido benzoico (**11a**) (20%) (Tabla 3.11, entrada 1). Al elevar la temperatura hasta los 250 °C (Entrada 2), se consiguió aislar puro tras purificación por columna un 60% del producto de

ruptura oxidante **11a**, aunque en el crudo de reacción también se detectó la presencia de **10a** (<10%), pero en menor proporción que en la reacción inicial. Al aumentar la carga del catalizador hasta un 5 mol% se obtuvieron los mismos resultados, incluso prolongando el tiempo reacción (Entrada 3). Cuando se elevó la temperatura hasta los 270 °C, la conversión desde la benzoína (**9a**) también fue completa, pero no se consiguió aumentar la proporción del ácido **11a** y las fluctuaciones en la temperatura y presión del microondas no permitieron reproducibilidad en ninguno de los experimentos llevados a cabo en estas condiciones (Entrada 4). Por ello, decidimos persistir en el estudio empleando calentamiento convencional. Así, con el mismo sustrato de partida, utilizando DMSO-*d*<sub>6</sub> como oxidante (10 equiv) y un 2 mol% de catalizador **1b**, calentando a 200 °C durante 90 minutos se observó una proporción 1:1 de dicetona/ácido benzoico (Entrada 5), alcanzándose conversión completa al ácido benzoico (**11a**) transcurridas 3 horas (Entrada 6), pudiendo ser aislado puro con un 94% de rendimiento.

**Tabla 3.11.** Influencia de la temperatura y la cantidad de catalizador en la ruptura oxidante de  $\alpha$ -hidroxibenzoína (**9a**) con DMSO catalizada por **1b**.

						
Entrada	DMSO (equiv)	( <b>1b</b> ) (mol%)	Temperatura (°C)	tiempo (min)	Relación <b>10a/11a</b>	Rendimiento <b>11a</b> (%) <sup>a</sup>
1	6	2	200	10	80/20	–
2	6	2	250	20	10/90	60
3 <sup>b</sup>	8	5	250	30	10/90	–
4 <sup>b,c</sup>	8	5	270	30	20/80	–
5 <sup>b,d</sup>	10	2	200	90	50/50	–
6 <sup>b,d</sup>	10	2	200	180	0/100	94
7 <sup>b,d</sup>	4	2	170	1200	40/60	–
8 <sup>b,d</sup>	4	2	130	180	100/0	–

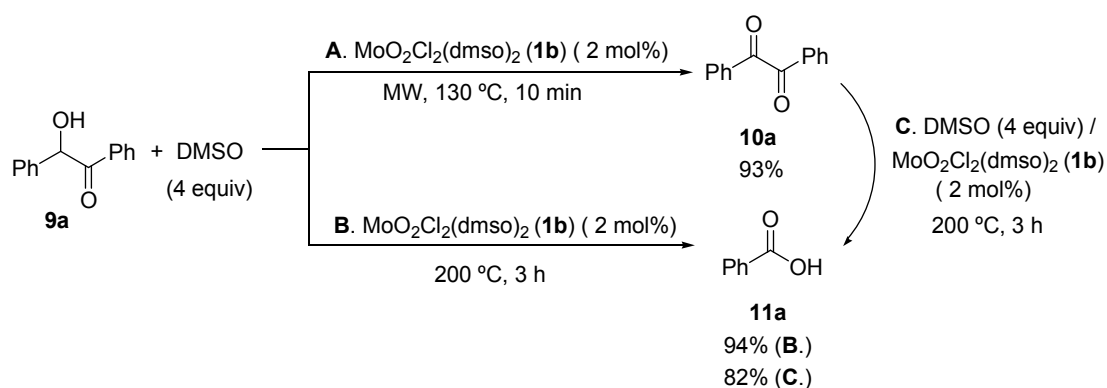
<sup>a</sup> Rendimiento de ácido benzoico (**11a**) referido a 1 mmol de benzoína **9a**. <sup>b</sup> Reacción llevada a cabo en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

<sup>c</sup> Temperatura inestable durante el tiempo del experimento con microondas. <sup>d</sup> Experimento llevado a cabo mediante calentamiento convencional.

Análogamente, si partimos de 1 mmol de benzoína (**9a**) con 4 equivalentes de DMSO, un 2 mol% de catalizador **1b** y reducimos la temperatura a 170 °C, tras 20 horas se observó una proporción 40:60 de bencilo (**10a**)/ácido benzoico (**11a**) (Entrada 7). Cabe señalar además que, a temperaturas inferiores, sólo se observó la oxidación a dicetona (Entrada 8), como en los resultados equivalentes ya observados y expuestos en la Tabla 3.9, con irradiación microondas.

Por último, partiendo de la dicetona **10a** (Esquema 3.21, A), y empleando las condiciones óptimas encontradas para la ruptura oxidante de la benzoína (Esquema 3.21, B), se observó la conversión completa y selectiva a ácido benzoico (**11a**), aislándose éste con un 82% de rendimiento (Esquema 3.21, C).

Estos experimentos demuestran que la obtención de ácido benzoico (**11a**) por ruptura oxidante con DMSO/Mo(VI) desde benzoína, bajo estas condiciones de reacción más drásticas, transcurre a través de la dicetona **10a** y deja abierta la posibilidad de aplicar a la obtención de ácidos desde otras  $\alpha$ -hidroxicetonas y aciloínas funcionalizadas.



Esquema 3.21

### 3.4 CONCLUSIONES

Como resumen del Capítulo 3 se puede concluir:

- Se ha puesto a punto un nuevo método para la ruptura oxidante de glicoles empleando DMSO, catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) y en ausencia de otros disolventes orgánicos. La reacción se puede llevar a cabo tanto por calentamiento convencional, como por irradiación microondas, en este caso con el consiguiente acortamiento de los tiempos de reducción.
- Partiendo de dioles secundarios bencílicos se han obtenido aldehídos funcionalizados, sin observarse en ningún caso otros productos de su sobreoxidación, y empleando glicoles terciarios, las correspondientes cetonas. La mayor parte de los compuestos carbonílicos se han aislado con altos rendimientos, sin necesidad de utilizar técnicas de purificación cromatográficas.
- En el estudio de esta reacción se ha comprobado que las  $\alpha$ -hidroxicetonas no son intermedios en las condiciones utilizadas para la ruptura. Sin embargo, el sistema oxidante DMSO/Mo(VI) puede ser utilizado para la obtención de 1,2-dicetonas funcionalizadas por oxidación selectiva de los correspondientes compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos.



## *Conclusiones*



- Se ha demostrado que el pinacol es un reductor eficaz y medioambientalmente benigno para la desoxigenación quimioselectiva de sulfóxidos en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ , permitiendo la obtención de tioéteres con excelentes rendimientos y siendo compatible con una gran variedad de grupos funcionales.
- Se han realizado diferentes ensayos de reactividad de los complejos  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  con pinacol y DMSO, que han permitido plantear un ciclo catalítico que supone la transferencia de un átomo de oxígeno del sulfóxido al pinacol implicando especies intermedias de oxomolibdeno(IV) y dioxomolibdeno(VI). Se ha comprobado la estequiometría propuesta y se han aislado y caracterizado dos nuevos complejos de molibdeno(VI),  $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$  y  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$ .
- Otro diol, tal como etilenglicol, así como un alcohol más sencillo, isopropanol, también han resultado útiles para la desoxigenación catalítica de diferentes sulfóxidos empleando complejos de dioxomolibdeno(VI), mejorando tanto el coste como el impacto ambiental de estos procesos de reducción.
- También se ha comprobado la posibilidad de reducir sulfóxidos funcionalizados con un reactivo heterogéneo anclado sobre un soporte sólido, como el 3-mercaptopropilo soportado sobre sílica gel. Este método ofrece como ventaja añadida la sustitución de los procesos de extracción por una simple filtración para la obtención de los tioéteres puros.
- La reducción quimioselectiva de sulfóxidos funcionalizados catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) también puede ser llevada a cabo con glicerol como agente reductor y disolvente. En particular, se puede llevar a cabo la reacción de desoxigenación con una glicerina proveniente de la industria del biodiesel, donde se obtiene actualmente en grandes cantidades como subproducto. Con esta metodología se ha demostrado además el reciclaje del catalizador para la obtención de tioéteres a gran escala y la derivatización del glicerol en otros compuestos fruto de su oxidación, pudiéndose obtener como producto final de reacción ácido fórmico.

- Se ha puesto a punto una nueva metodología para la ruptura oxidante de glicoles secundarios y terciarios con DMSO, catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI) y en ausencia de otros disolventes orgánicos. Este proceso ha resultado ser efectivo para la obtención de cetonas y aldehídos funcionalizados sin observarse, en ningún caso, otros subproductos.
- Además, se ha comprobado que las  $\alpha$ -hidroxicetonas no son intermedios en la reacción de ruptura oxidante de glicoles en las condiciones utilizadas. Sin embargo, el sistema oxidante DMSO/Mo(VI) ha sido utilizado para la obtención de 1,2-dicetonas funcionalizadas con altos rendimientos, por oxidación de los correspondientes compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos.
- Todos los métodos desarrollados en esta Memoria constituyen una alternativa sintética útil a otros procesos relacionados descritos previamente en la bibliografía, ya que implican especies reductoras y oxidantes medioambientalmente más limpias y económicas, que no generan subproductos derivados de reactivos estequiométricos contaminantes y difíciles de eliminar. La mayor parte de las reacciones se han llevado a cabo al aire, sin precauciones especiales y, además, muchos de los procesos desarrollados pueden ser acelerados drásticamente mediante la utilización de la irradiación por microondas como método de calentamiento alternativo. Finalmente, también es destacable que, en la mayor parte de los casos, los productos se obtienen muy puros lo que evita costosas técnicas de purificación.

*Parte Experimental*



## 0. Generalidades

Todo el material de vidrio se secó previamente a ser utilizado. Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos se realizaron en atmósfera inerte de nitrógeno.

Las mezclas frigoríficas utilizadas en las reacciones a baja temperatura se prepararon mezclando N<sub>2</sub> líquido o CO<sub>2</sub> sólido con etanol o acetona. Las temperaturas de reacción indicadas en esta memoria se refieren, en todos los casos, a las temperaturas de los baños o de las mezclas frigoríficas empleadas y en el caso del calentamiento con irradiación microondas a las temperaturas del medio de reacción, medidas a través del sensor IR situado bajo la cavidad para el recipiente.

A no ser que se especifique, los reactivos y disolventes empleados fueron de grado analítico y no se trataron antes de su uso. En los casos en que los compuestos preparados sean comercialmente asequibles, sus datos espectroscópicos se compararon con los de muestras auténticas. Los ficheros de las estructuras resueltas por difracción de rayos X, así como los espectros de RMN, Masas e IR de los compuestos preparados, se encuentran recogidos en formato electrónico en el CD que se adjunta con esta memoria escrita.

### 1. Disolventes

Los disolventes anhidros empleados fueron secados y destilados inmediatamente antes de ser utilizados:

- THF, Et<sub>2</sub>O y hexano: reflujo sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno.
- CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: reflujo sobre pentóxido de fósforo bajo atmósfera de nitrógeno.
- Tolueno y hexano: reflujo sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno.

Los disolventes orgánicos volátiles se evaporaron en todos los casos a presión reducida (20 mm Hg) en un evaporador rotativo *Heidolph Laborota 4000*.

### 2. Reactivos de partida

En su mayoría los reactivos de partida fueron adquiridos del mejor grado comercial asequible y se usaron sin posterior purificación.

### 3. Cromatografía

La cromatografía de columna fue realizada utilizando sílica gel 60 (230–400 mesh ASTM) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon mezclas de hexano y AcOEt ó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, los cuales fueron destilados antes de ser utilizados. La cromatografía en placa fina fue realizada utilizando placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub>, revelando las mismas por exposición a la luz UV, al

yodo, a una disolución de ácido fosfomolibdico, reactivo de Ce/Mo o anisaldehído y posterior calentamiento. En alguna ocasión la cromatografía de columna se llevó a cabo empleando sílica gel desactivada por tratamiento con una disolución acuosa de  $K_2HPO_4$  al 4%.

#### 4. Técnicas instrumentales.

##### a) Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los experimentos de  $^1H$ -,  $^{13}C$ -RMN, se han realizado en los espectrómetros Varian Inova 400, y Varian Mercury Plus 300. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ), se dan en partes por millón (ppm) y están referenciados al tetrametilsilano (TMS), empleando como referencia interna para el  $^1H$ -RMN la señal del residuo de disolvente no deuterado ( $CDCl_3$ :  $\delta = 7.26$ ;  $CD_3OD$ :  $\delta = 3.305$ ;  $(CD_3)_2CO$ :  $\delta = 2.05$ ;  $(CD_3)_2SO$ :  $\delta = 2.50$ ;  $CD_3CN$ :  $\delta = 1.94$ ; THF- $d_8$ :  $\delta = 3.47$ ) y para el  $^{13}C$ -RMN la señal del disolvente deuterado ( $CDCl_3$ :  $\delta = 76.95$ ;  $CD_3OD$ :  $\delta = 49.05$ ;  $(CD_3)_2SO$ :  $\delta = 39.43$ ;  $(CD_3)_2CO$ :  $\delta = 29.84$ ;  $CD_3CN$ :  $\delta = 1.24$ ; THF- $d_8$ :  $\delta = 66.64$ ). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para designar la multiplicidad en resonancia son: s (singulete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), dt (doble triplete), c (cuadruplete), y m (multiplete).

##### b) Espectrometría de masas (EM).

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) se han llevado a cabo por inyección indirecta (CG) en un espectrómetro Hewlett-Packard, 6890N/5973, y Sistema de Red de GC Agilent 6890N, equipado con una columna HP-5MS. Los espectros de masas de alta resolución se han llevado a cabo en espectrómetro Micromass AutoSpec por inyección directa. En todos los casos se utilizaron técnicas de fragmentación por impacto electrónico (IE) a 70 eV. Sólo se detallan el pico base y el correspondiente al ión molecular.

##### c) Análisis Elemental.

Para la determinación cuantitativa de C, H, N y S se ha empleado un Analizador Elemental LECO CHNS-932 con VT-900 y analizador elemental Perkin-Elmer.

##### d) Espectroscopía infrarroja (IR).

Llevados a cabo en un equipo Nicolet Impact 410 con un rango de 4000 a 400  $cm^{-1}$ , y software de apoyo Omnic 5.2. Se empleó una dispersión del compuesto en bromuro potásico. Sólo se detallan las bandas características y éstas se dan en  $cm^{-1}$ .



e) Punto de fusión (P.f).

Llevados a cabo en un aparato Büchi-Tottoli, medidos en capilar y sin corregir.

f) Reactor Microondas.

El calentamiento con energía microondas se realizó en un reactor (*CEM Discover® S-Class*) con un solo modo de cavidad y de producción de microondas por irradiación continua. Las mediciones de temperatura se realizaron utilizando un sensor de IR situado debajo de la cavidad para el recipiente, y los tiempos de reacción están referidos al tiempo transcurrido a la temperatura indicada. La potencia máxima suministrada en todos los casos ha sido de 300 W.

g) Difracción de rayos X en monocristal.

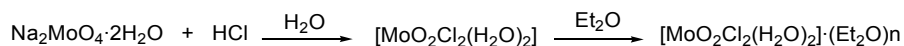
Llevada a cabo Bruker AXS con detector SMART APEX CCD. En la representación de las estructuras moleculares y cristalinas de los complejos se ha seguido el siguiente código de colores:

Azufre	amarillo
Carbono	gris
Halógeno	verde
Hidrógeno	rosa
Nitrógeno	azul
Oxígeno	rojo
Molibdeno	púrpura

## 1. Búsqueda de nuevos reductores medioambientalmente benignos en reacciones de reducción de sulfóxidos catalizadas por complejos de dioxomolibdeno(VI)

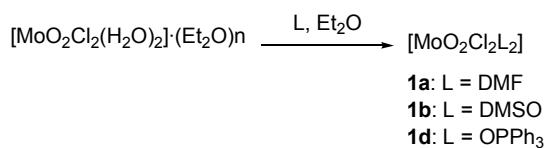
### 1.A Síntesis de complejos de dioxomolibdeno(VI)

#### a) Preparación de la disolución etérea de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$



Sobre una disolución de 20 mmol (4.84 g) de  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 8 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se añaden lentamente y con agitación 16.66 g (200 mmol) de HCl concentrado (35%) a temperatura ambiente hasta conseguir una disolución incolora desde la que pronto se separa una cantidad significativa de NaCl cristalizado. El complejo de molibdeno formado se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). El conjunto de los extractos se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y la disolución resultante, que contiene aproximadamente el 99 % del molibdeno inicial, se filtra y se lleva hasta 100 mL.

#### b) Preparación de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ (L = DMF, DMSO, $\text{OPPh}_3$ ) (**1a**, **1b**, **1d**)



A 10 mL de una disolución etérea que contiene aproximadamente 2 mmol de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  se le añaden a temperatura ambiente 4.2 mmol del ligando correspondiente disuelto en 5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  ó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se agita la mezcla durante 5 minutos hasta que se forma una cantidad apreciable de precipitado. El sólido blanco microcristalino obtenido se filtra, se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (3 x 3 mL) y se seca a presión reducida, aislándose los complejos de dioxomolibdeno **1a-b** y **1d**. Sus datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación.

#### $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2]$ (**1a**)

Sólido blanco. Rto.: 98%

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8.19 (s, 2H, 2 x CH), 3.19 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2.98 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ )

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{MoN}_2\text{O}_4$  (345.0): C 21.3; H 4.18; N 8.12. Encontrado C 21.03; H 4.18; N 8.62

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1651,  $\nu(\text{Mo}=\text{O})$  942 y 900

**[MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub>] (1b)**

Sólido blanco. Rto.: 97%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.81 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>)

Análisis elemental calculado (%) para C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (355.1): C 13.59; H 3.41; S 18.06. Encontrado C 13.21; H 3.54; S 16.54

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(S=O) 1034, ν(Mo=O) 919 y 891

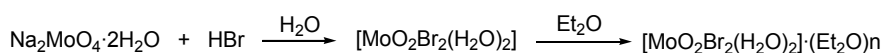
**[MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OPPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (1d)**

Sólido blanco. Rto.: 93%

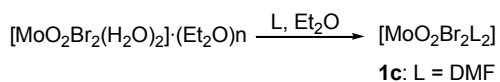
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.90–7.28 (m, 30H, ArH)

Análisis elemental calculado (%) para C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>P<sub>2</sub> (755.4): C 57.24; H 4.00. Encontrado C 56.98; H 3.89

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(P=O) 1178, ν(Mo=O) 946 y 905

**c) Preparación de la disolución etérea de MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>**

Se prepara una disolución de Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.484 g, 2 mmol) en 2.5 mL de HBr concentrado (47%) a temperatura ambiente. El complejo de molibdeno formado se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 3 mL). El conjunto de los extractos se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y la disolución resultante, que contiene aproximadamente el 99 % del molibdeno inicial, se filtra y se lleva hasta 10 mL.

**d) Preparación de MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (L = DMF) (1c)**

A 10 mL de una disolución etérea que contiene aproximadamente 2 mmol de [MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], se le añaden a temperatura ambiente 4.2 mmol (0.306 g) de DMF disuelto en 5 mL de Et<sub>2</sub>O. Se agita la mezcla durante 5 minutos hasta que se forma una cantidad apreciable de precipitado. El sólido blanco microcristalino obtenido se filtra, se lava con Et<sub>2</sub>O seco (3 x 3 mL) y se seca a presión reducida, aislándose el complejo de dioxomolibdeno **1c**. Sus datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación.

**[MoO<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>] (1c)**

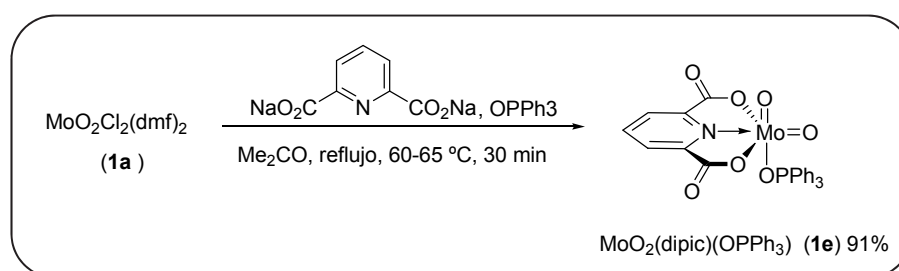
Sólido blanco. Rto.: 93 %

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.34 (s, 2H, 2 x CH), 3.14 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.07 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>)

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>MoN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (433.9): C 16.61; H 3.25; N 6.46. Encontrado C 16.48; H 3.17; N 6.38

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(C=O) 1642, ν(Mo=O) 940 y 903

**e) Preparación de MoO<sub>2</sub>(dipic)(OPPh<sub>3</sub>) (1e)**



A una disolución de 4 mmol (1.38 g) de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) en 60 mL de acetona, se le añaden 4.2 mmol (0.844 g) de la sal sódica del ácido dipicolínico y 4.21 mmol (1.2 g) de OPPh<sub>3</sub>. Se mantiene con agitación a reflujo (60-65 °C) durante 20-30 minutos. Se filtra en caliente el NaCl formado que se lava con acetona caliente (3 x 10 mL). La disolución transparente, se concentra hasta aproximadamente 5 mL y se precipita por adición de 50 mL de Et<sub>2</sub>O. El sólido amarillo obtenido se lava con acetona (3 x 10 mL) y Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Los datos físicos y espectroscópicos del complejo aislado, MoO<sub>2</sub>(dipic)(OPPh<sub>3</sub>) (**1e**), se muestran a continuación:

**[MoO<sub>2</sub>(dipic)(OPPh<sub>3</sub>)] (1e)**

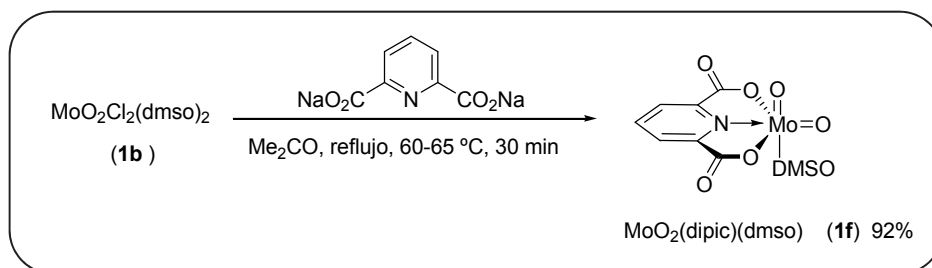
Sólido amarillo. Rto.: 73 %

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), δ (ppm): 8.2-8.9 (m, 3H, dipic), 7.44-7.7 (m, 15H, Ph)

**Análisis elemental** calculado (%) para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>MoNO<sub>7</sub>P (602.02): C 52.56; H 3.27; N 2.45. Encontrado C 52.48; H 3.17; N 2.80

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(CO<sub>2</sub>) 1710, ν(P=O) 1154, ν(Mo=O) 940 y 910

**f) Preparación de MoO<sub>2</sub>(dipic)(dmsO) (1f)**



A una disolución de 4 mmol (1.42 g) de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>2</sub> (**1b**) en 20 mL de acetona se le añaden 4.2 mmol (0.844 gramos) de la sal sódica del ácido dipicolínico. Se mantiene con agitación a reflujo (60-65 °C) durante 20-30 minutos. Se filtra en caliente el NaCl formado y se lava con acetona caliente (3 x 10 mL). La disolución ligeramente verdosa se concentra hasta aproximadamente un volumen de 5 mL. Se precipita por adición de 50 mL de éter etílico, el precipitado amarillo formado se filtra, se lava con acetona (3 x 10 mL) y éter etílico (3 x 10 mL). Los datos físicos y espectroscópicos del complejo aislado, MoO<sub>2</sub>(dipic)(dmsO) (**1f**), se muestran a continuación:

**[MoO<sub>2</sub>(dipic)(dmsO)] (1f)**

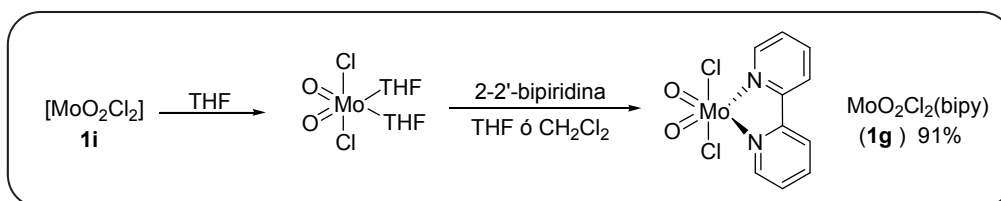
Sólido amarillo. Rto.: 91.5 %; Pf = 185-187 °C

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), δ (ppm): 8.2-8.9 (m, 3H, dipic), 2.68 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

Análisis elemental calculado (%) para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>MoNO<sub>7</sub>S (400.23): C 33.01; H 3.53; S 8.01. Encontrado C 32.93; H 3.44; N 3.77

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(CO<sub>2</sub>) 1707 y 1470, ν(S=O) 1081, ν(Mo=O) 942 y 909

**g) Preparación de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(bipy) (1g)**



Se prepara una disolución de 20 mmol (3.98 g) de  $[\text{MoO}_2\text{Cl}_2]$  (**1i**) en 50 mL de THF, y se añaden lentamente y con agitación 30 mmol (4.68 g) de bipyridina disuelta en 20 mL de THF, a temperatura ambiente. Se mantiene la agitación durante 10-15 minutos, al cabo de los cuales se aprecia la formación de un precipitado de color marrón. El sólido es filtrado, lavado con acetona (3 x 30 mL) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). Los datos físicos y espectroscópicos del complejo aislado,  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})$  (**1g**), se muestran a continuación:

**$[\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{bipy})]$  (**1g**)**

Sólido marrón. Rto.: 82.5 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$  (ppm): 8.8-7.10 (m, 8H, ArH)

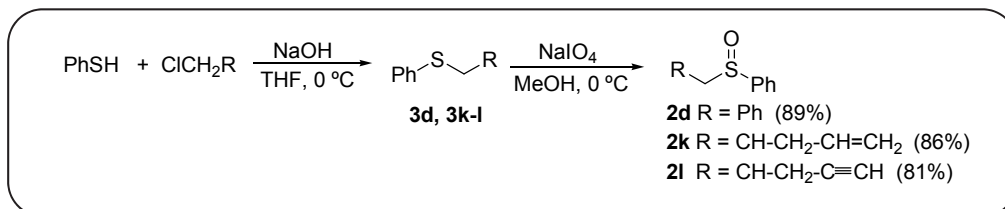
**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{MoN}_2\text{O}_2$  (355.90): C 33.83; H 2.27; N 7.89. Encontrado C 33.03; H 2.41; N 7.77

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{Mo}=\text{O})$  932 y 900

## 1.B Reducción de sulfóxidos (2) con pinacol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

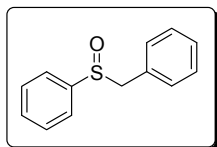
### 1.B.1 Síntesis de los sulfóxidos de partida

#### a) Preparación de los sulfóxidos 2d y 2k-l



A 7.2 mL de una disolución acuosa 0.7M de NaOH (5 mmol) se adiciona tiofenol (550 mg, 5 mmol). A continuación se añade una disolución del bromuro alquílico (5 mmol) en THF y se mantiene la agitación durante una noche. Se evapora el THF a presión reducida, se basicifica la disolución acuosa y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. Al residuo de reacción se añade 35 mL de MeOH y se enfría a 0 °C en un baño de hielo. A continuación se añade, gota a gota y con embudo de adición, una disolución de 1.28 g (6 mmol) de NaIO<sub>4</sub> en agua (20 mL). Se mantiene 12 horas la agitación a temperatura ambiente y el residuo se filtra. A continuación se evapora el MeOH a presión reducida y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. De esta forma se obtienen los sulfóxidos **2d** y **2k-l** cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.<sup>148,149</sup>

#### Bencil fenil sulfóxido (2d)



Sólido blanco

**P.f.:** 120–122 °C (lit.<sup>243</sup> 121–122 °C)

**Rto.:** 89%

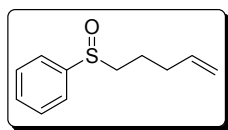
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.48–7.34 (m, 5H, ArH), 7.29–7.19 (m, 3H, ArH), 6.99–6.94 (m, 2H, ArH), 4.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH), 3.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 142.6 (C), 131.1 (CH), 130.3 (2 x CH), 129.0 (C), 128.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.1 (CH), 124.3 (2 x CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 216 (M<sup>+</sup>, 17), 91 (100)

<sup>243</sup> F. Batigaglia, M.Z. Hernandez, A.G. Ferreira, I. Malvestiti, Q.B. Cass, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9669.

**4-Penten-1-il fenil sulfóxido (2k)**



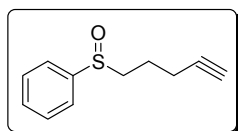
Líquido incoloro.<sup>244</sup>  
**R<sub>f</sub>**: 0.28 (hexano / AcOEt, 1 / 1)  
**Rto.**: 86%

<sup>1</sup>**H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.57–7.50 (m, 2H, ArH), 7.49–7.40 (m, 3H, ArH), 5.57 (ddt,  $J = 17.3, 10.1$  y  $7.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.25 (ddt,  $J = 10.2, 2.5$  y  $1.2$  Hz, 1H, CH=CHH), 5.12 (ddt,  $J = 17.2, 2.5$  y  $1.2$  Hz, 1H, CH=CHH), 3.51 (t,  $J = 12.8, 7.4$  Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (dt,  $J = 10.8, 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 142.6 (C), 130.9 (CH), 128.8 (CH), 125.0 (CH), 124.1 (CH), 123.7 (CH<sub>2</sub>), 115.8 (=CH<sub>2</sub>), 135.1 (CH=), 54.5 (S-CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 194 (M<sup>+</sup>, 31), 87 (100)

**4-Pentin-1-il fenil sulfóxido (2l)**



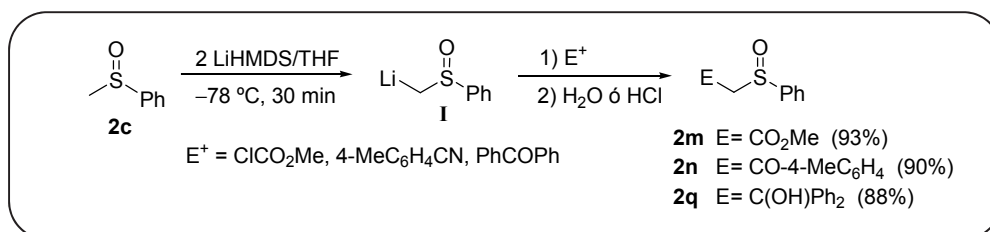
Líquido incoloro.<sup>244</sup>  
**R<sub>f</sub>**: 0.29 (hexano / AcOEt, 1 / 1)  
**Rto.**: 81%

<sup>1</sup>**H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.69–7.64 (m, 2H, ArH), 7.51–7.44 (m, 3H, ArH), 3.65 (t,  $J = 15.7$  y  $2.7$  Hz, 1H, SCHH), 2.78 (t,  $J = 15.8$  y  $2.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H, C≡CH), 1.80 (m, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 142.3 (C), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 124.3 (CH), 124.0 (CH), 86.6 (C), 71.3 (CH), 53.2 (S-CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 192 (M<sup>+</sup>, 30), 85 (100)

**b) Preparación de los sulfóxidos 2m-n y 2q**

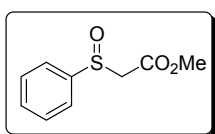


<sup>244</sup> A.A. Lindén, L. Krüger, J.E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5890.



A una disolución de 10 mmol (1.614 g) de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano en THF seco (35 mL), a  $-78$  °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 4 mL de una disolución 2.5M de *n*-BuLi en hexano (10 mmol). Tras 1 hora de agitación se añade, lentamente y con embudo de adición, una disolución de fenil-metilsulfóxido (**2c**) (702 mg, 5 mmol) en THF seco (10 mL). Se mantiene media hora la agitación y se añade el electrófilo (5 mmol) disuelto en THF seco (10 mL). Tras 4 horas a  $-78$  °C la mezcla de reacción se hidroliza con agua (para la síntesis de 4-metilfenil bencenosulfonilmetil cetona la agitación se mantiene 4 horas a temperatura ambiente y se hidroliza con HCl 1M durante 1 hora). La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt) da lugar a los sulfóxidos **2m-n** y **2q**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se recogen a continuación:<sup>151</sup>

#### Fenil metoxycarbonilmetil sulfóxido (**2m**)



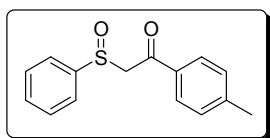
Aceite amarillo.  
**R<sub>f</sub>**: 0.34 (AcOEt)  
 Rto.: 83%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.69–7.65 (m, 2H, ArH), 7.54–7.48 (m, 3H, ArH), 3.74 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.67 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ )

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 160.3 (C=O), 145.6 (C), 131.4 (CH), 129.0 (2 x CH), 125.8 (2 x CH) 57.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{CH}_3$ )

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 198 ( $\text{M}^+$ , 54), 132 (100)

#### Fenil *p*-tolycarbonilmetil sulfóxido (**2n**)

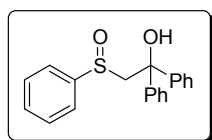


Sólido amarillo  
**P.f.**: 87–89 °C (62–64 °C)  
 Rto.: 90%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 7.67–7.63 (m, 2H, ArH), 7.47–7.43 (m, 3H, ArH), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 4.50 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{SCHH}$ ), 4.23 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{SCHH}$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 190.7 (C), 145.1 (C), 143.1 (C), 133.3 (C), 131.3 (CH), 129.3 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 124.0 (2 x CH), 65.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ )

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 258 ( $\text{M}^+$ , 19), 119 (100)



**1,1-Difenil-1-hidroxietyl fenil sulfóxido (2q)**

Sólido blanco

P.f.: 127–129 °C (lit.<sup>245</sup> 127–128 °C)

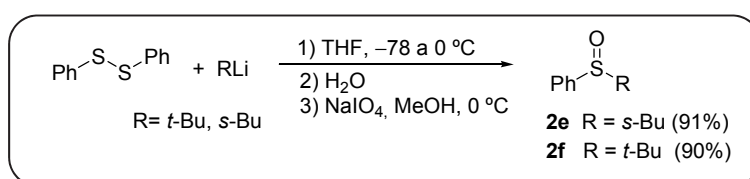
Rto.: 88%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.71–7.61 (m, 4H, ArH), 7.55–7.43 (m, 5H, ArH), 7.42–7.33 (m, 3H, ArH), 7.29–7.17 (m, 3H, ArH), 5.8 (s, 1H, OH), 3.68 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCHH), 3.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, SCHH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 145.7 (C), 143.9 (C), 143.4 (C), 131.4 (CH), 129.4 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 123.8 (2 x CH), 78.2 (C), 66.4 (CH<sub>2</sub>)

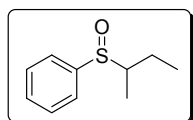
EMAR (IE): calculado para [M<sup>+</sup>-34], C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>S 288,0973; encontrado 288,0960

**c) Preparación de los sulfóxidos 2e y 2f**



A una disolución de fenildisulfuro (2.18 g, 10 mmol) en THF seco (20 mL), a –78 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionan a gotas *s*-BuLi (8.5 mL de una disolución 1.3M, 11 mmol) ó *t*-BuLi (6.9 mL de una disolución 1,6M, 11 mmol). La mezcla de reacción se agita 1 hora y se hidroliza con una disolución 1M de NaOH (15 mL). La mezcla resultante se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). El combinado de extractos se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida.<sup>150</sup> La oxidación del residuo de reacción con NaIO<sub>4</sub> (2.236 g, 10,5 mmol) según el procedimiento descrito en el apartado 1.B.1.a), y da lugar a los sulfóxidos **2e** y **2f**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

**Fenil 1-(metil)prop-1-il sulfóxido (2e)**



Aceite incoloro.<sup>246</sup>

R<sub>f</sub>: 0.44 (hexano / AcOEt, 2 / 1)

Rto.: 91%

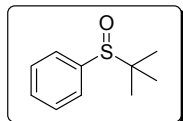
<sup>245</sup> F.A. Carey, O. Hernandez, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2670.

<sup>246</sup> T.E. Boothe, J.L. Greene, P.B. Shevlin; M.R. Willcott III, R.R. Inners, A. Cornelis, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3874.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.51–7.29 (m, 10H, ArH), 2.64–2.51 (m, 1H, CH), 2.47–2.34 (m, 1H, CH), 1.87–1.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72–1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.42–1.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.98–1.81 (m, 12H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 141.5 (C), 140.9 (C), 130.8 (CH), 130.3 (CH), 128.5 (4 x CH), 125.0 (2 x CH), 124.2 (2 x CH), 60.7 (CH), 60.5 (CH), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>), 10.6 (CH<sub>3</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>).

#### *t*-Butil fenil sulfóxido (**2f**)



Sólido blanco

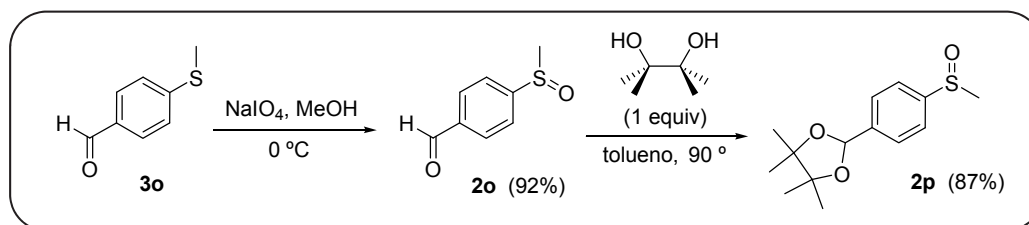
P.f.: 56–58 °C (lit.<sup>247</sup> 57–58 °C)

Rto.: 90%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.56–7.51 (m, 2H, ArH), 7.46–7.41 (m, 3H, ArH), 1.12 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 139.7 (C), 131.0 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.1 (2 x CH), 55.6 (C), 22.6 (3 x CH<sub>3</sub>)

#### d) Preparación de los sulfóxidos **2o** y **2p**

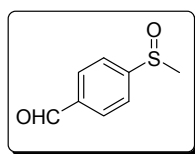


La oxidación del correspondiente sulfuro **3o** (20 mmol) con NaIO<sub>4</sub> (4,473 g, 21 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 2.A.a) conduce a la formación del sulfóxido **2o**. Una vez extraído el sulfóxido con AcOEt, la fase orgánica se evapora a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden 10 mL de THF y 2 mL de una disolución acuosa 1M de HCl y se agita durante 16 horas. Se añaden 5 mL de H<sub>2</sub>O, se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Para la obtención del sulfóxido **2p**, se hace reaccionar el sulfóxido **2o** (20 mmol) con un equivalente de pinacol (20 mmol) disueltos en 25 mL de tolueno. Tras 1 hora a 90 °C, se obtiene el sulfóxido **2p**. Las fases orgánicas obtenidas de la preparación de ambos sulfóxidos, se secan sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y el disolvente se elimina a presión reducida. Sus datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.<sup>248</sup>

<sup>247</sup> N.C. Cutress, T.B. Grinley, A.R. Katritzky, R.D. Topsom, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1974**, 268.

<sup>248</sup> J.N. Lowe, D.A. Fulton, S.H. Chiu, A.M. Elizarov, S.J. Cantrill, S.J. Rowan, J.F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4390.

**(4-Formil)fenil metil sulfóxido (2o)**



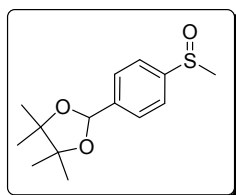
Líquido incoloro  
**R<sub>f</sub>**: 0.56 (hexano / AcOEt, 2 / 1)  
**Rto.**: 92%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 10.01 (s, 1H, CHO), 7.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.75 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 191.1 (C), 152.1 (C), 137.8 (C), 130.2 (2 x CH), 124.0 (2 x CH), 43.5 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 168 (M<sup>+</sup>, 100)

**4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil metil sulfóxido (2p)**



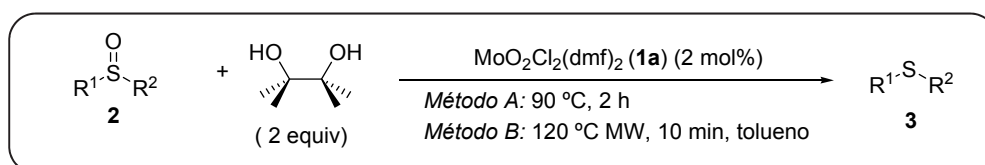
Líquido incoloro  
**R<sub>f</sub>**: 0.51 (hexano / AcOEt, 2 / 1)  
**Rto.**: 87%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.53 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.18 (s, 1H, CH), 2.64 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>), 1.26 (12H, 3 x CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 144.1 (C-S), 139.4 (C), 128.6 (2 x CH), 125.4 (2 x CH), 99.2 (CH), 90.1 (2 x C), 18.7 (4 x CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 268 (M<sup>+</sup>, 62), 168 (100)

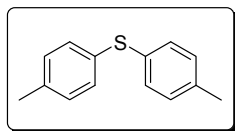
**1.B.2 Reacción de desoxigenación de sulfóxidos (2) con pinacol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (1a). Procedimiento general**



Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (2 mmol), pinacol (seco por destilación azeotrópica y almacenado bajo N<sub>2</sub>) (472 mg, 4 mmol) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (14 mg, 0.04 mmol) se agita a 90 °C durante 1-2 horas, (*Método A*), o irradiando con microondas (*Discover SPSsystem*, CEM®) en tubo sellado con 1 mL de tolueno, a 120 °C durante 5-10 min (*Método B*), hasta que se consume todo el sulfóxido siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con NaOH (0.5 M, 25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3

× 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con salmuera en algunos casos, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3a-r**) se obtienen de forma pura (en algún caso se purifica por cromatografía de columna (hexano/AcOEt); y sus rendimientos (Tablas 1.4-1.5, Capítulo 1), datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

### Bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**)



Sólido blanco  
**P.f.:** 56–58 °C (lit.<sup>249</sup> 56 °C)  
**Rto:** 90 % (*Método A*); 98% (*Método B*)

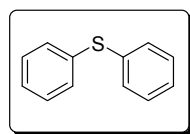
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.27–7.23 (m, 4H, ArH), 7.14–7.10 (m, 2H, ArH), 2.34 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 137.0 (2 × C), 132.7 (2 × C), 131.2 (4 × CH), 130.0 (4 × CH), 21.2 (2 × CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 214 (M<sup>+</sup>, 100)

**EMAR** (IE): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>S 214,0816; encontrado 214,0816

### Difenil sulfuro (**3b**)



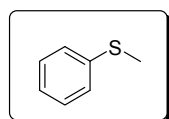
Aceite incoloro  
**R<sub>f</sub>:** 0.37 (hexano)  
**Rto:** 89 % (*Método A*); 85% (*Método B*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.42–7.39 (m, 4H, ArH), 7.38–7.34 (m, 3H, ArH), 7.33–7.26 (m, 3H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 135.8 (2 × C), 131.1 (4 × CH), 129.3 (4 × CH), 127.1 (2 × CH).

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 186 (M<sup>+</sup>, 100)

### Fenil metil sulfuro (**3c**)



Aceite amarillo  
**R<sub>f</sub>:** 0.27 (hexano)  
**Rto:** 92 % (*Método A*); 92% (*Método B*)

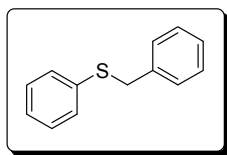
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.33–7.24 (m, 4H, ArH), 7.18–7.13 (m, 1H, ArH), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 138.5 (C), 128.9 (2 × CH), 126.6 (2 × CH), 125.1 (CH), 15.9 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 124 (M<sup>+</sup>, 100)

<sup>249</sup> Y.C. Wong, T.T. Jayanth, C.H. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *24*, 5613.

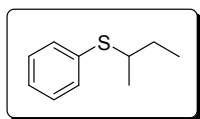
### Bencil fenil sulfuro (3d)



Sólido blanco  
**P.f.:** 40–42 °C  
 Rto: 91 % (*Método A*); 90% (*Método B*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.36–7.04 (m, 10H, ArH), 4.13 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>Ph)  
<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 137.4 (C), 136.3 (C), 129.7 (2 × CH), 128.8 (4 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>). LRMS (EI),  $m/z$  (%): 200 (M<sup>+</sup>, 34), 91 (100)  
 EMBR (IE),  $m/z$  (%): 200 (M<sup>+</sup>, 27), 91 (100)

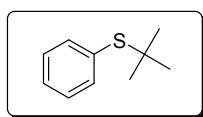
### Fenil 1-(metil)prop-1-il sulfuro (3e)



Aceite incoloro  
**R<sub>f</sub>:** 0.69 (hexano)  
 Rto: 90 % (*Método A*); 89% (*Método B*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.45–7.40 (m, 2H, ArH), 7.34–7.21 (m, 3H, ArH), 3.20 (sext,  $J = 6.7$  Hz, 1H, SCH), 1.77–1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, SCHCH<sub>3</sub>), 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 135.5 (C), 131.8 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 126.6 (CH), 44.8 (CH), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>3</sub>)  
 EMBR (IE),  $m/z$  (%): 166 (M<sup>+</sup>, 57), 110 (100)

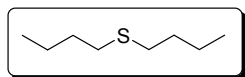
### *t*-Butil fenil sulfuro (3f)



Aceite incoloro  
**R<sub>f</sub>:** 0.28 (hexano)  
 Rto: 89% (*Método A*); 87% (*Método B*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.56–7.52 (m, 2H, ArH), 7.37–7.30 (m, 3H, ArH), 1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  
<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 137.6 (2 × CH), 132.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (2 × CH), 46.0 (C), 31.1 (3 × CH<sub>3</sub>)  
 EMBR (EI),  $m/z$  (%): 166 (M<sup>+</sup>, 15), 110 (100)

### Dibutil sulfuro (3g)



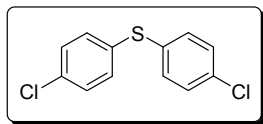
Aceite incoloro (extracción con H<sub>2</sub>O en lugar de NaOH, 0.5M)  
**R<sub>f</sub>:** 0.39 (hexano)  
 Rto: 79% (*Método A*); 93% (*Método B*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 31.8 (2 × CH<sub>2</sub>), 31.7 (2 × CH<sub>2</sub>), 22.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 13.6 (2 × CH<sub>3</sub>)

EMBR (EI), *m/z* (%): 146 (M<sup>+</sup>, 31), 61 (100)

### Bis(4-clorofenil) sulfuro (3h)



Sólido blanco (extracción empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en lugar de Et<sub>2</sub>O)

P.f.: 91–93 °C (lit.<sup>250</sup> 93–94 °C)

Rto: 99% (Método A); 91% (Método B)

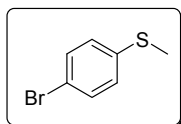
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.70–7.24 (m, 8H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 134.0 (2 × C), 133.5 (2 × C), 132.4 (4 × CH), 129.6 (4 × CH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 258 (M<sup>+</sup>+4, 12), 256 (M<sup>+</sup>+2, 68), 254 (M<sup>+</sup>, 100)

EMAR (IE): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>S 253,9724; encontrado 253,9733

### 4-Bromofenil metil sulfuro (3i)



Sólido amarillo

P.f.: 37–40 °C

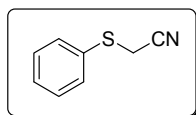
Rto: 91% (Método A, 4h)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 137.8 (C), 131.8 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 118.6 (C), 16.0 (CH<sub>3</sub>)

EMAR (EI), *m/z* (%): 204 [(M+2)<sup>+</sup>, 100], 202 (M<sup>+</sup>, 98), 108 (54)

### Cianometil fenil sulfuro (3j)



Líquido incoloro

P.eb.: 146–147 °C

Rto.: 83% (Método A, 3h)

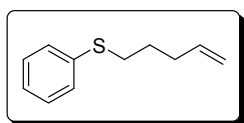
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): δ 7.56–7.53 (m, 2H, ArH), 7.40–7.36 (m, 3H, ArH), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): δ 132.1 (2 × CH), 132.0 (C), 129.5 (2 × CH), 128.8 (CH), 116.6 (C), 21.1 (CH<sub>2</sub>)

EMAR (EI), *m/z* (%): 149 (M<sup>+</sup>, 78), 109 (100)

<sup>250</sup> K. Ogata, *Tetrahedron* **1970**, 26, 5667.

#### 4-Penten-1-il fenil sulfuro (3k)



Aceite incoloro

$R_f$ : 0.22 (hexano / AcOEt, 50 / 1)

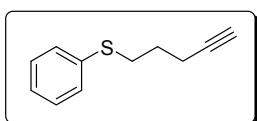
Rto.: 82% (Método A, 3h)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41–7.28 (m, 4H, ArH), 7.22–7.17 (m, 1H, ArH), 5.82 (ddt,  $J = 16.9, 10.1$  y  $6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.12–5.00 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2.96 (dd,  $J = 7.6$  y  $7.1$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 2.23 (m, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 1.78 (aq,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137.6 (CH), 136.8 (C), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 125.8 (CH), 115.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ )

EMAR (EI),  $m/z$  (%): 178 ( $\text{M}^+$ , 47), 123 (100)

#### 4-Pentin-1-il fenil sulfuro (3l)



Aceite incoloro

$R_f$ : 0.22 (hexano / AcOEt, 50 / 1)

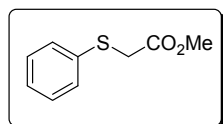
Rto.: 91% (Método A, 3h)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41–7.29 (m, 4H, ArH), 7.25–7.18 (m, 1H, ArH), 3.07 (at,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 2.38 (td,  $J = 6.9$  y  $2.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.03 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.88 (aq,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 136.1 (C), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 126.0 (CH), 83.3 (C), 69.2 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ )

EMAR (EI),  $m/z$  (%): 176 ( $\text{M}^+$ , 32), 147 (100)

#### Fenil metoxicarbonilmetil sulfuro (3m)



Aceite amarillo

$R_f$ : 0.37 (hexano / AcOEt, 10 / 1)

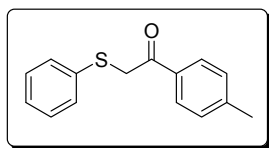
Rto.: 79% (Método A, 3h)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.41–7.38 (m, 2H, ArH), 7.32–7.19 (m, 3H, ArH), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.7 (C), 134.8 (C), 129.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 126.5 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ )

EMAR (EI),  $m/z$  (%): 182 ( $\text{M}^+$ , 72), 123 (100)



**Fenil *p*-tolilcarbonil metil sulfuro (3n)**

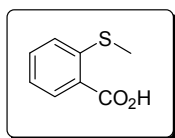
Sólido amarillo  
Rto: 78% (*Método A*, 2h)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 7.41–7.37 (m, 2H, ArH), 7.31–7.22 (m, 5H, ArH), 4.27 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>CO), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 193.9 (CO), 144.6 (C), 135.0 (C), 132.9 (C), 130.5 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 242 (M<sup>+</sup>, 18), 119 (100)

EMAR (IE): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>OS 242,0765; encontrado 242,0764

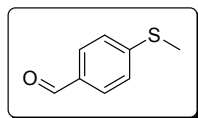
***o*-Carboxifenil metil sulfuro (3ñ)**

Sólido blanco (llevada a cabo con CH<sub>3</sub>CN y 4 equiv de pinacol)  
P.eb.: 169-173 °C  
Rto: 85% (*Método A*, 4h)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 7.98 (dd,  $J = 7.8$  and 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.51–7.56 (m, 1H, ArH), 7.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.18–7.12 (m, 1H, ArH), 4.99 (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 171.1 (C), 146.2 (C), 135.1 (CH), 133.9 (CH), 129.7 (C), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 16.9 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 242 (M<sup>+</sup>, 18), 119 (100)

**4-Formilfenil metil sulfuro (3o)**

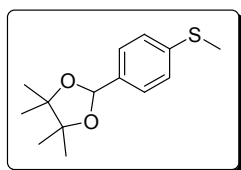
Líquido amarillo (tratamiento con HCl (2M)/THF, reflujo, 4 horas)  
P.eb.: 141-143 °C  
Rto: 89% (*Método A*, 4h)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 9.84 (s, 1H, COH), 7.71–7.67 (m, 2H, ArH), 7.26–7.21 (m, 2H, ArH), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 191.2 (C), 147.8 (C), 132.8 (C), 129.9 (2  $\times$  CH), 125.0 (2  $\times$  CH), 14.5 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (EI),  $m/z$  (%): 152 (M<sup>+</sup>, 100)

**4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil metil sulfuro (3p)**



Líquido incoloro  
**R<sub>f</sub>**: 0,31 (hexano / AcOEt, 10 / 1)  
**Rto**: 89% (*Método A*, 2h)

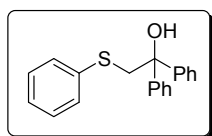
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.42–7.39 (m, 2H, ArH), 7.35–7.22 (m, 2H, ArH), 5.94 (s, 1H, OCHO), 2.45 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 138.9 (C), 136.6 (C), 126.8 (2 × CH), 126.2 (2 × CH), 99.6 (CH), 82.6 (C), 24.3 (2 × CH<sub>3</sub>), 22.2 (2 × CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (EI), *m/z* (%): 252 (M<sup>+</sup>, 41), 151 (100)

**EMAR** (IE): *m/z* (%): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S: 252.1184; encontrado: 252.1181

**1,1-Difenil-1-hidroxietyl fenil sulfuro (3q)**



Sólido blanco  
**P.f.**: 72–74 °C (lit.<sup>251</sup> 73–75 °C)  
**Rto.**: 57% (*Método A*, 2h)

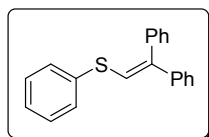
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.53–7.20 (m, 15H, ArH), 3.92 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.6 (s, 1H, OH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 144.1 (2 × C), 136.3 (C), 130.0 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 128.0 (4 × CH), 127.1 (2 × CH), 126.4 (CH), 125.9 (4 × CH), 77.4 (C), 48.7 (CH<sub>2</sub>)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 306 (M<sup>+</sup>, 1), 124 (100)

**EMAR** (IE): calculado para M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>S, 288.0973; encontrado 288.0966

**2,2-Difeniletetil fenil sulfuro (3q')**



Aceite incoloro  
**P.f.**: 67–69 °C (lit.<sup>252</sup> 69–70 °C)  
**Rto.**: 10% (*Método A*, 4h)

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.52–7.26 (m, 15H, ArH), 6.93 (s, 1H, SCH)

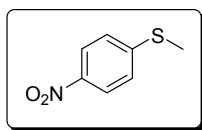
**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 141.4 (C), 141.0 (C), 139.1 (C), 136.4 (C), 129.7 (2 × CH), 129.4 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (2 × CH), 126.7 (CH), 124.0 (CH)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 288 (M<sup>+</sup>, 100)

**EMAR** (IE): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>S 288.0973; encontrado 288.0960

<sup>251</sup> E. J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097.

<sup>252</sup> D. S. Matteson, K. Arne, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1325.

**Metil 4-nitrofenil sulfuro (3r)**

Sólido amarillo (Llevada a cabo en MeCN y con 1 equiv de pinacol)

P.f.: 66–69 °C

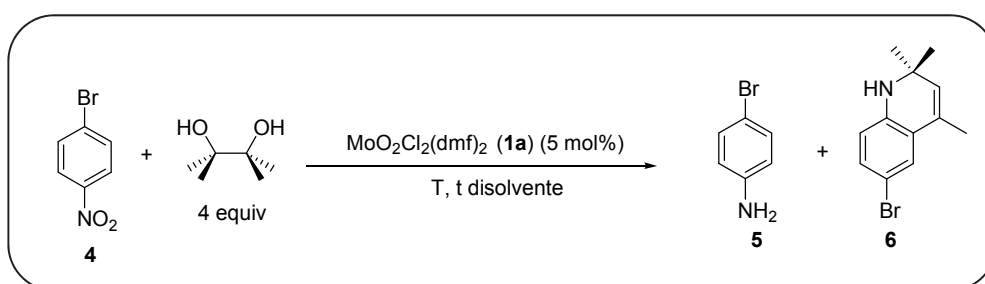
Rto.: 86% (Método A, 8h)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 149.0 (C), 144.5 (C), 124.8 (2 × CH), 123.8 (2 × CH), 14.7 (CH<sub>3</sub>)

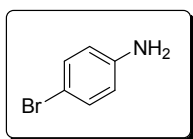
EMBR (IE), *m/z* (%): 169 (M<sup>+</sup>, 100), 139 (42)

### 1.B.3 Reducción de 1-Bromo-4-nitrobenzoceno (4) con pinacol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (1a)



Una disolución de 1-bromo-4-nitrobenzoceno (4) (1 mmol, 202 mg), pinacol (seco por destilación azeotrópica y almacenado bajo N<sub>2</sub>) (472 mg, 4 mmol) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (1a) (17 mg, 0,05 mmol) se agitó calentando a 110 °C (48 h) sin disolvente, o irradiando con microondas (*Discover SPSsystem*, CEM®) a 150 °C (15 min) y 1 mL de tolueno, hasta que se completa la reducción seguida por GC-MS ó TLC. La reacción se enfría a temperatura ambiente y la mezcla del bruto se trata con 0,5 M NaOH (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se evaporan a presión reducida. Los productos del bruto de reacción, se purifican por cromatografía en columna (hexano / AcOEt, 8/1) en gel de sílice para proporcionar anilina (5) y dihidroquinolina (6), y sus rendimientos (Esquemas 1.17-1.19, Capítulo 1), datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

### 4-Bromoanilina (5)



Sólido amarillo

**P.f.:** 56–62 °C (lit.<sup>253</sup> 53–60 °C)

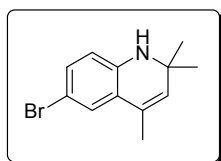
**Rto.:** 73% (*Método A*, 110 °C, 48h), 95% (*Método B*, 15 min)

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.23 (dd,  $J = 8.8$  y 0.6 Hz, 2H, ArH), 6.55 (dd,  $J = 8.8$  y 0.6 Hz, 2H, ArH), 3.67 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 145.5 (C), 131.9 (C), 116.7 (2 × CH), 110.0 (2 × CH)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 173 [(M+2)<sup>+</sup>, 100], 171 (M<sup>+</sup>, 100), 92 (52), 65 (58)

### 6-Bromo-2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina (6)



Líquido amarillo<sup>254</sup>

**R<sub>f</sub>:** 0,27 (hexano / AcOEt, 10 / 1)

**Rto.:** 15% (*Método A*, 110 °C, 48h)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, ArH), 7.04 (dd,  $J = 8.4$  y 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 5.33 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, C=CH), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 142.0 (C), 130.9 (CH), 129.6 (CH), 127.9 (C), 126.4 (CH), 123.8 (C), 114.7 (CH), 109.2 (C), 52.2 (C), 30.9 (2 × CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 253 [(M+2)<sup>+</sup>, 8], 251 (M<sup>+</sup>, 9), 238 (99), 236 (100), 157 (49)

<sup>253</sup> D.S. Matteson, K. Arne, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1327.

<sup>254</sup> Y. Li, C. Wu, J. Huang, W. Su, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3065.

## 1.C Síntesis y caracterización de nuevos complejos de dioxomolibdeno(VI)

### 1.C.1 Síntesis de $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$ (**1j**)

Sobre 1 mmol (0.355 g) del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1b**) disuelto en 10 mL de MeCN, se añaden 0.377 g (5 mmol) de pinacol (seco por destilación azeotrópica y almacenado bajo  $\text{N}_2$ ), observando que la disolución cambia rápidamente del incoloro al amarillo. Tras dejar reaccionar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, se añaden 10 mL de THF y se concentra en el rotavapor hasta tener aproximadamente 1 mL de disolución. A continuación se añade éter (10 mL) y se agita 5 minutos más. El sólido blanco resultante se filtra y se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 3 mL) y se seca a vacío, aislándose el complejo  $\text{MoO}_2(\text{pinH})_2$  (**1j**). La estructura molecular del compuesto sólido fue resuelta por difracción de Rayos X y sus datos cristalográficos se encuentran recogidos en la Tabla E.1. Sus datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

#### $[\text{MoO}_2(\text{pinH})_2]$ (**1j**)

Sólido blanco. Rto.: 54.3%

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 12H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 12H, 4 x  $\text{CH}_3$ )

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{MoO}_6$  (362.29): C 39.78; H 7.23. Encontrado C 39.59; H 7.51

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{Mo}=\text{O})$  955 y 926

### 1.C.2 Síntesis de $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$ (**1k**)

Sobre 1 mmol (0.345 g) del complejo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) disuelto en 10 mL de MeCN, se añaden 0.377 g (5 mmol) de pinacol, observando que la disolución cambia rápidamente del incoloro al amarillo. La disolución resultante se calienta durante 2 horas a temperatura de reflujo, después se añaden 0.468 mL (12 mmol) de DMSO y se continúa a reflujo durante 2 horas. El sólido blanco resultante se filtra y se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL) y se seca a vacío, aislándose el complejo  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$  (**1k**). La estructura molecular del complejo sólido fue resuelta por difracción de Rayos X y sus datos cristalográficos se encuentran recogidos en la Tabla E.2. Sus datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

#### $[\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4]$ (**1k**)

Sólido blanco. Rto.: 97.6%

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$  (ppm): 2.77 (s, 24H, 8 x  $\text{CH}_3$ )

**Análisis elemental** calculado (%) para  $\text{C}_8\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{Mo}_2\text{O}_9\text{S}_4$  (655.36): C 14.66; H 3.69; S 19.57. Encontrado C 13.96; H 3.54; S 19.83

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{Mo}=\text{O})$  919 y 891,  $\nu(\text{Mo}-\text{O}-\text{Mo})$  794

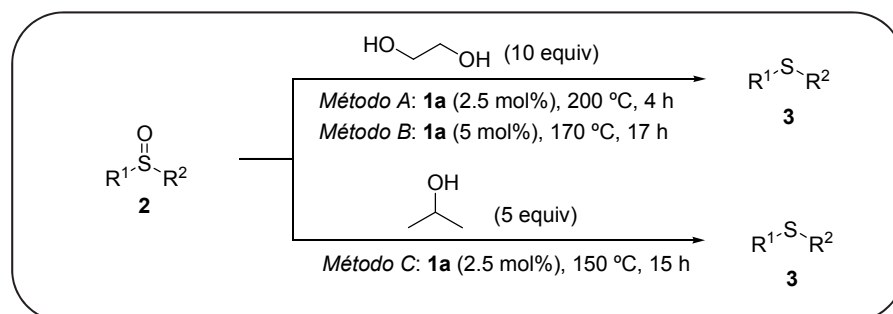
**Tabla E.1.** Datos cristalográficos para el complejo [MoO<sub>2</sub>(pinH)<sub>2</sub>] (**1j**).

Fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> Mo O <sub>6</sub>		
Peso molecular	362.26	Sistema cristalino	Monoclinico
a (Å)	19.599(15)	Grupo espacial	C2/c
b (Å)	7.470(6)		-23 ≤ h ≤ 22
c (Å)	10.738(8)	Intervalo hkl	-8 ≤ k ≤ 8
α (°)	90		-12 ≤ l ≤ 13
β (°)	94.268(12)	Color	Blanco
γ (°)	90	Cristal dim. (mm)	0.30 x 0.20 x 0.10
V(Å <sup>3</sup> )	1568(2)	Temperatura (K)	298(2) K
Z	4	Radiación λMoKα (Å)	0.71073 Å
D <sub>calc</sub> (g cm <sup>-3</sup> )	1.535	μ (mm <sup>-1</sup> )	0.855
Reflexiones recogidas	4516	Reflexiones indep. [R <sub>int</sub> ]	1237 [R <sub>int</sub> = 0.050]
F000	752	Transmisión máx y min	1 y 0.675336
Bondad de ajuste F <sup>2</sup>	S = 1.100	Datos/restricciones/parámetros	1237 / 1 / 95
Índices R [2801 reflexiones I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0363 wR <sub>2</sub> = 0.0911	Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0392 wR <sub>2</sub> = 0.0941
Completado a θ = 25.50°	85.0 %	Correcciones de absorción	Semi-empírico desde equivalentes
Diferencia mayor, pico y valle (eÅ <sup>-3</sup> )	0.520 y -0.811	Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>

**Tabla E.2.** Datos cristalográficos para el complejo  $\text{Mo}_2\text{O}_5\text{Cl}_2(\text{dmsO})_4$  (**1k**).

Fórmula	$\text{C}_8\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{Mo}_2\text{O}_9\text{S}_4$		
Peso molecular	655.33	Sistema cristalino	Monoclínico
a (Å)	11.0930(12)	Grupo espacial	$P2(1)/n$
b (Å)	8.3026(9)		$-13 \leq h \leq 13$
c (Å)	12.5139(13)	Intervalo $hkl$	$-9 \leq k \leq 9$
$\alpha$ (°)	90		$-14 \leq l \leq 14$
$\beta$ (°)	100.861(2)	Color	Blanco
$\gamma$ (°)	90	Cristal dim. (mm)	0.20 x 0.10 x 0.05
V(Å <sup>3</sup> )	1131.9(2)	Temperatura (K)	298(2) K
Z	2	Radiación $\lambda\text{MoK}\alpha$ (Å)	0.71073 Å
$D_{\text{calc}}$ (g cm <sup>-3</sup> )	1.923	$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.746
Reflexiones recogidas	10736	Reflexiones indep. [R <sub>int</sub> ]	1989 [R <sub>int</sub> = 0.043]
F000	652	Transmisión máx y min	1 y 0.875927
Bondad de ajuste F <sup>2</sup>	S = 1.056	Datos/restricciones/parámetros	1989 / 0 / 119
Índices R [1707 reflexiones I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0341, wR <sub>2</sub> = 0.0867	Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0413, wR <sub>2</sub> = 0.0898
Completado a $\theta = 24.99^\circ$	99.9 %	Correcciones de absorción	Semi-empírico desde equivalentes
Diferencia mayor, pico y valle (eÅ <sup>-3</sup> )	1.078 y -0.293	Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>

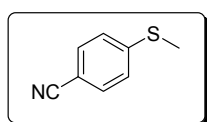
## 1.D Reducción de sulfóxidos con etilenglicol e isopropanol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)



### 1.D.1 Reducción de sulfóxidos con etilenglicol. Procedimiento general

Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (1 mmol), etilenglicol (10 equiv, 620 mg–0,53 mL) y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (8.5 mg, 0.025 mmol ó 17 mg, 0.05 mmol) se agita a la temperatura seleccionada, hasta que se consume todo el sulfóxido (*Métodos A y B*: 200 °C, 4h y 170 °C, 17h), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3**) se obtienen de forma pura. Los rendimientos de los sulfuros **3a-d**, **3g-k** están presentados en las Tablas 1.4-5 del Capítulo 1 y los datos físicos y espectroscópicos están expuestos en el Apartado 1.B.2 de la Parte experimental. Los datos físicos y espectroscópicos del sulfuro **3s** no ensayado hasta el momento, obtenido de la reacción del sulfóxido comercial **2s** se muestran a continuación:

#### 4-Cianofenil metil sulfuro (**3s**)



Sólido amarillo

P.f.: 63–67 °C

Rto.: 88% (*Método A*), 80% (*Método B*), 73% (*Método C*)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.42 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, ArH), 7.34 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H, ArH), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 142.0 (C), 132.9 (CH), 129.6 (CH), 127.9 (C), 126.4 (CH), 115.8 (CN), 109.1 (C), 14.9 ( $\text{CH}_3$ )

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 149 ( $\text{M}^+$ , 100)

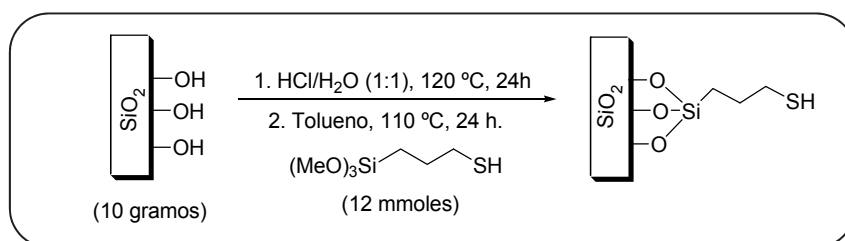


### 1.D.2 Reducción de sulfóxidos con isopropanol. Procedimiento general

Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (1 mmol), isopropanol (5 equiv, 300 mg–0.38 mL) y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (8.5 mg, 0.025 mmol ó 17 mg, 0.05 mmol) se agita a la temperatura seleccionada, hasta que se consume todo el sulfóxido (*Método C*: 150 °C, 15 h), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  ml). Las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3**) se obtienen de forma pura. Los rendimientos de los sulfuros **3a-d**, **3g-k** están presentados en las Tablas 1.4-1.5 del Capítulo 1 y los datos físicos y espectroscópicos están expuestos en el Apartado 1.B.2 de la Parte experimental. Los datos físicos y espectroscópicos del sulfuro **3s** están presentados en el apartado anterior 1.D.1.

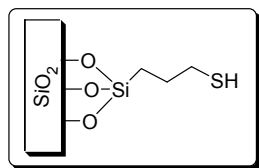
## 1.E Reducción de sulfóxidos con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

### 1.E.1 Preparación de 3-mercaptopropil sílica (MPS)



Sobre 10 g de gel de sílice, en 50 mL de HCl caliente, se adicionan 1.18 gramos (12 mmoles) de 3-mercaptopropil-trimetoxisilano disuelto en 150 mL de tolueno. La mezcla resultante se agita 24 horas a 110 °C, se filtra y el sólido resultante se lava con tolueno caliente (30 mL) y se seca 2 horas a 100 °C. Se obtienen 11.16 gramos de mercaptopropil sílica (MPS), la cual tiene una carga de tiol por cada gramos de gel de sílice máxima de 1.2 mmol/g, comparable a la comercial Quadrasil®MP.<sup>162</sup> Este reactivo heterogéneo (MPS) sintetizado, se ha caracterizado por espectroscopia IR (véase Figura 1.9, Capítulo 1). Sus datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:<sup>169</sup>

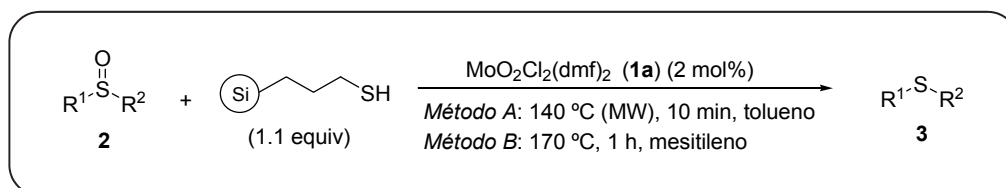
#### 3-Mercaptopropil sílica (MPS)



Sólido blanco. Rto.: 99.82%

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{Si-OH})$  300-3500,  $\nu(\text{S-H})$  2575,  $\nu(\text{Si-O})$  1900-200,  $\nu(\text{C-H})$  1225-1554 y  $\nu(\text{S-CH})$  1000-1200.

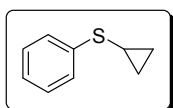
### 1.E.2 Reducción de sulfóxidos (2) con 3-mercaptopropil sílica (MPS) catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (1a). Procedimiento general



Una mezcla de 914 mg (1.2 mmol/g, 1.1 equiv) de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (MPS preparado en el apartado 1.E.1, ó Quadrasil®MP), 1 mmol del correspondiente sulfóxido (**2**) y 7 mg de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (2 mol%), se agita y calienta irradiando con microondas (*Discover SPSsystem*, CEM®) en tubo sellado con 1 mL de tolueno a 140 °C durante 10-15 min (*Método A*), o bien calentando a 170 °C durante 1 hora utilizando mesitileno (1 mL), hasta que se consume todo el sulfóxido (**2**) (*Método B*), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se filtra con Et<sub>2</sub>O (15-30 ml) para eliminar la sílica funcionalizada. Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3**) se obtienen de forma pura sin necesidad de purificación posterior en ningún caso.

Los rendimientos de los sulfuros **3a-d**, **3f-n**, **3o** y **3r-u** (*Métodos A y B*), están recogidos en las Tablas 1.14-1.15 del Capítulo 1, y los datos físicos y espectroscópicos están expuestos en los Apartados 1.B.2 y 1.D.1 de la Parte Experimental. Los datos físicos y espectroscópico de los sulfuros **3t**, y **3u** no ensayados hasta el momento, obtenidos de la reacción con los sulfóxidos comerciales **2t** y **2u**, se muestran a continuación.

### Ciclopropil fenil sulfuro (**2t**)



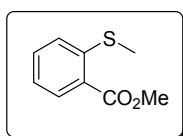
Líquido amarillo  
**P.eb.:** 62–63 °C  
**Rto.:** 89% (*Método A*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H, ArH), 7.16 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H, ArH), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 1.26 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H, CH), 0.64 (d,  $J = 1.2$  Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 136.4 (C), 129 (2 x CH), 126.8 (2 x CH), 125.2 (C), 14.4 (CH), 6 (2 x CH<sub>2</sub>)

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 150.05 (M<sup>+</sup>, 100)

### 2-Metoxycarbonil fenil metil sulfuro (**2u**)



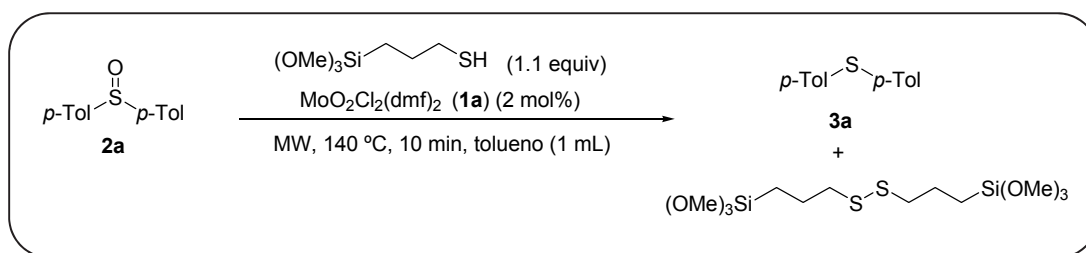
Sólido amarillo  
**P.f.:** 66–69 °C  
**Rto.:** 87% (*Método A*)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.87 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, ArH), 7.34 (dd,  $J = 8.4$  y 2.2 Hz, 1H, ArH), 7.29 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.13 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H, ArH), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 166.0 (C=O), 142.2 (C), 133.6 (C), 130.9 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 125.1 (CH), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>)

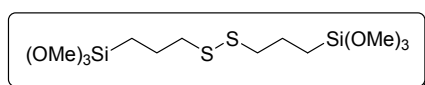
EMBR (IE),  $m/z$  (%): 182.04 (M<sup>+</sup>, 72)

### 1.E.3 Reducción de bis-*p*-tolil sulfóxido (**2a**) con 3-mercaptopropil trimetoxisilano (MPTS) catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**)



Una mezcla de 216.7 mg (1.1 mmol, 1.1 equiv) de 3-mercaptopropil trimetoxisilano (MPTS), 1 mmol de bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) y 7 mg de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (2 mol%), se agita y calienta irradiando con microondas (*Discover SPS*ystem, CEM®) en tubo sellado con 1 mL de tolueno a 140 °C durante 10 min, hasta que se consume todo el sulfóxido (**2a**), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se purifica por cromatografía de columna (hexano / AcOEt), obteniéndose así como productos de reacción el correspondiente bis(*p*-tolil) sulfuro (**3a**) y el bis(trimetoxisililpropil)disulfuro, cuyos datos físicos y espectroscópicos se muestran a continuación:

#### Bis(trimetoxisililpropil) disulfuro



Líquido amarillo  
Rto.: 49%

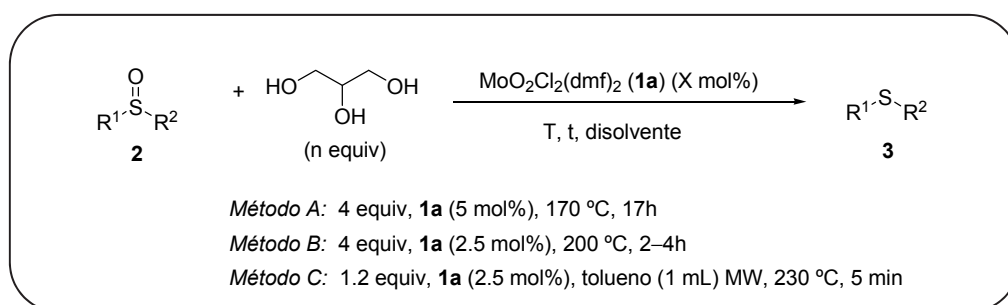
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.55 (s, 18H, 6 x OCH<sub>3</sub>), 2.56 (t, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0.58 (t, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 56.2 (6 x OCH<sub>3</sub>), 42.6 (2 x CH<sub>2</sub>), 15.7 (2 x CH<sub>2</sub>), 8.1 (2 x CH<sub>2</sub>)

EMBR (IE), *m/z* (%): 390.05 (M<sup>+</sup>, 36)

## 2. Reducción de sulfóxidos con glicerol catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

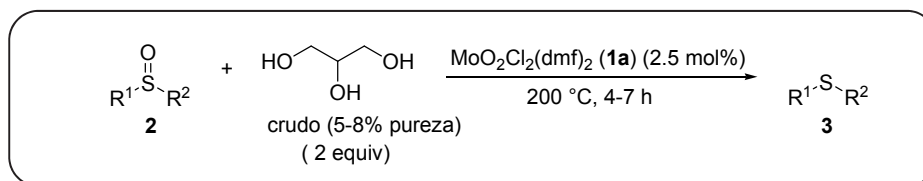
### 2.1 Reacción de desoxigenación de sulfóxidos (**2**) con glicerol catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**). Procedimiento general



Métodos A y B: Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (1 mmol), 4 equivalentes de glicerol (368 mg, 4 mmol) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (17.5 mg, 0,05 mmol ó 8.7 mg, 0.025 mmol) se agita a 170 °C durante 17 horas (*Método A*), ó calentando a 200 °C durante 2-4 horas (*Método B*), hasta que se consume todo el sulfóxido (**2**), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con H<sub>2</sub>O, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3a-d**, **3h-l** y **3 r-u**) se obtienen de forma pura, no siendo necesaria purificación cromatográfica posterior en ningún caso tras la extracción. Sus rendimientos se muestran en las Tablas 2.8-2.9 del Capítulo 2, y sus datos físicos y espectroscópicos en los Apartados 1.B.2, 1.D.1 y 1.E.2 de esta Parte Experimental.

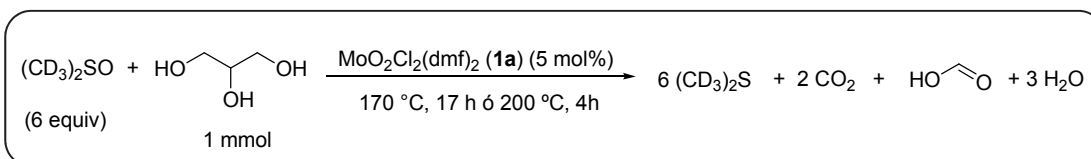
Método C: Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (1 mmol), 1.2 equivalentes de glicerol (110.4 mg, 1.2 mmol) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (8.7 mg, 0.025 mmol) se agita durante 5-10 minutos en un tubo con 1 mL de tolueno, calentando a 230 °C bajo irradiación microondas (*Discover SPSsystem*, CEM®), hasta que se consume todo el sulfóxido (**2**) siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se lavan con H<sub>2</sub>O, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3a-d**, **3h-l** y **3 r-u**) se obtienen de forma pura, no siendo necesaria purificación cromatográfica posterior en ningún caso tras la extracción. Sus rendimientos se muestran en las Tablas 2.8-2.9 del Capítulo 2, y sus datos físicos y espectroscópicos en los Apartados 1.B.2, 1.D.1 y 1.E.2 de esta Parte Experimental.

## 2.2 Reducción de sulfóxidos empleando glicerol crudo catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>



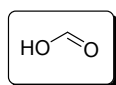
Una mezcla del correspondiente sulfóxido (**2**) (1 mmol), 2 equivalentes de glicerol (5% *p/p*, Grupo Bionor) (368 mg, 2 mmol) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (8.7 mg, 0,025 mmol) se agita calentando a 200 °C durante 4-7 horas, hasta que se consume todo el sulfóxido (**2**) siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se eliminan a presión reducida. Los sulfuros correspondientes (**3a-d**, **3h-i** y **3 r-s**) se obtienen de forma pura, no siendo necesaria purificación cromatográfica posterior en ningún caso tras la extracción. Sus rendimientos están recogidos en la Tabla 2.10 del Capítulo 2, y sus datos físicos y espectroscópicos se muestran en el Apartado 1.B.2 de esta Parte Experimental.

## 2.3 Transformación del glicerol en el proceso de reducción. Producción de ácido fórmico. Procedimiento general



Una mezcla de glicerol (1 mmol, 92 mg), 6 equivalentes de DMSO-*d*<sub>6</sub> (0.505 g, 0.424 mL) en presencia de un 5 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (0.05 mmol, 17.5 mg) se agita calentando a 170 °C en un tubo sellado durante 17 horas, ó a 200 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se analiza directamente el crudo de reacción por espectroscopía RMN. Se observa el consumo total del glicerol, la aparición de (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S y la producción de ácido fórmico (véase Figura 2.6, Capítulo 2). Los datos espectroscópicos del principal producto de reacción se muestran a continuación:

### Ácido fórmico



Líquido incoloro

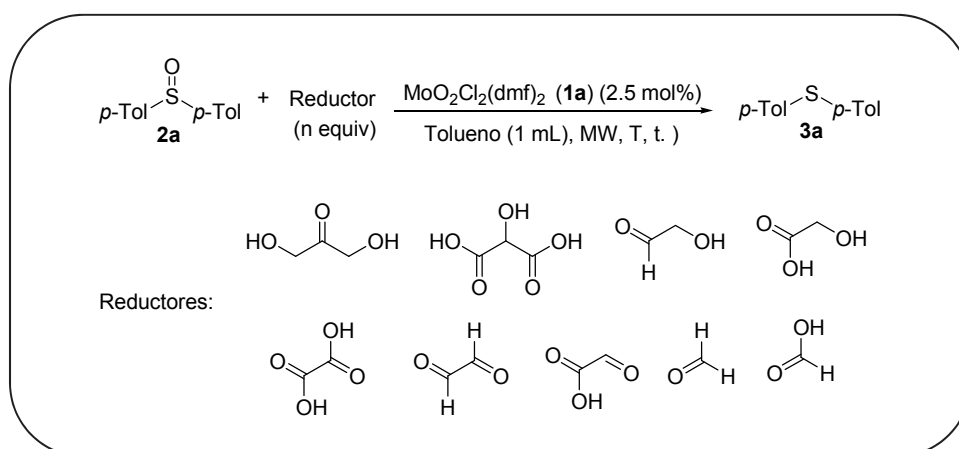
Rto.: 49%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), δ (ppm): 2.02 (s, 1H, CH), 9.61 (s, 1H, OH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), δ (ppm): 165.2 (COOH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 46 (M<sup>+</sup>, 30)

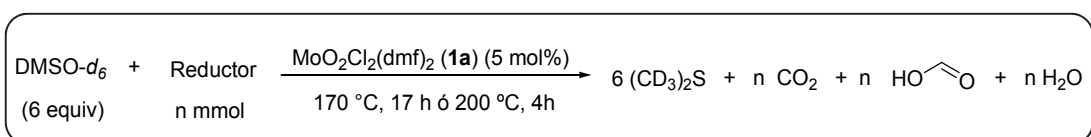
## 2.4 Reducción de bis-*p*-tolil sulfóxido (**2a**) con derivados provenientes de la oxidación del glicerol como reductores, catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**)



Una mezcla de bis(*p*-tolil) sulfóxido (**2a**) (1 mmol, 230 mg), “*n*” equivalentes del correspondiente reductor elegido (dihidroxiacetona, ácido tartrónico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido oxálico, glicolaldehído, glioxal, formaldehído y ácido fórmico) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (8.7 mg, 0.025 mmol) se agita durante 5-20 minutos en un tubo con 1 mL de tolueno, calentando a 180 y 230 °C bajo irradiación microondas (*Discover SPS*System, CEM®), siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se eliminan a presión reducida. Las condiciones concretas de temperatura y tiempo, los rendimientos y conversiones determinadas mediante el análisis por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción están recogidos en las Tablas 2.13–2.15 del Capítulo 2.

Los datos físicos y espectroscópicos del sulfuro **3a** se muestran en el apartado 1.B.2 de la Parte Experimental.

## 2.5 Reducción de DMSO-*d*<sub>6</sub> con derivados provenientes de la oxidación del glicerol. Procedimiento general



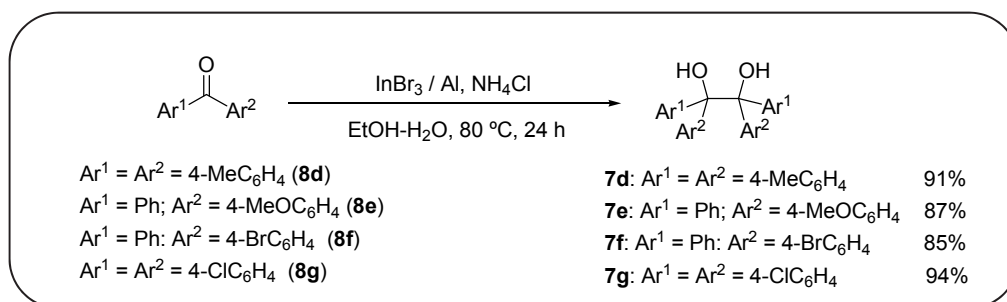
Una mezcla del reductor seleccionado (dihidroxiacetona, ácido tartrónico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido oxálico, glicolaldehído, glioxal (1 mmol, n mg), 6 equivalentes de DMSO- $d_6$  (0.505 g, 0.424 mL) en presencia de un 5 mol% de MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub> (**1a**) (0.05 mmol, 17.5 mg) se agita calentando a 170 °C en un tubo sellado durante 17 horas, o a 200 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se analiza directamente el crudo de reacción por espectroscopia RMN. Cuando se utilizaron como reductores, dihidroxiacetona, ácido glioxílico, ácido glicólico y ácido tartrónico, se observa el consumo parcial ó total del reductor ensayado, la aparición de (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S y la producción de ácido fórmico (véase Figura 2.7, Capítulo 2), cuyos datos físicos y espectroscópicos están recogidos en el Apartado 2.3.



### 3. Ruptura oxidante de dioles con DMSO catalizada por complejos de dioxomolibdeno(VI)

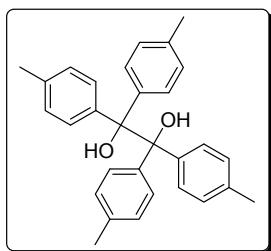
#### 3.A Síntesis de dioles de partida

##### 3.A.1 Síntesis de los dioles diarílicos 7d-g



A una suspensión de la benzofenona correspondiente **8d-g** (6 mmoles) en 50 mL de una mezcla de EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1) se añaden, InBr<sub>3</sub> (6 mmoles, 2.12 g), Al (21 mmoles, 0.54 g), y NH<sub>4</sub>Cl (3 g). La mezcla se agita durante 24 horas a 80 °C, siguiendo el transcurso de reacción por CG-EM. Una vez completada la reacción, se enfría a 20 °C y la mezcla se hidroliza con una disolución 1M de HCl (10 mL). La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt). De esta forma se obtienen los dioles **7d-g**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.<sup>234</sup>

#### 1,1,2,2-Tetra-(*p*-tolil)etano-1,2-diol (**7d**)



Sólido blanco

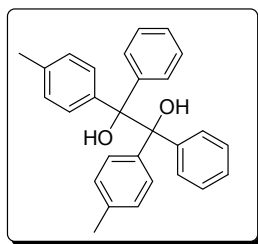
Rto.: 91%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.25 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 2H, OH), 6.94–6.97 (m, 8H, ArH), 7.11–7.15 (m, 8H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 24.3 (4 x CH<sub>3</sub>), 99.1 (2 x C), 126.9 (4 x C), 128.8 (4 x CH), 129.3 (4 x CH), 129.9 (4 x CH), 135.2 (4 x CH), 142.1 (4 x C)

EMBR (IE), *m/z* (%): 422.6 (M<sup>+</sup>, 32)

**1,2-Difenil-1,2-bis(*p*-tolil)-etano-1,2-diol (7e)**



Sólido blanco

P.f.: 170-175 °C

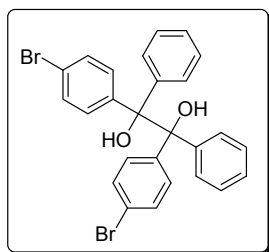
Rdto.: 87%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.25 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 2H, OH), 6.94–6.97 (m, 4H, ArH), 7.11–7.15 (m, 10H, Ph), 7.29–7.33 (m, 4H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 21.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 83.1 (2 x C), 126.9 (2 x C), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (2 x C), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2 x C), 136.6 (CH), 136.7 (CH), 141.3 (CH), 141.4 (CH), 144.6 (CH), 144.6 (CH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 416.9 (M<sup>+</sup>, 23)

**1,1,2,2-Tetraquis-(4-bromofenil)etano-1,2-diol (7f)**



Sólido blanco

P.f.: 190-192 °C

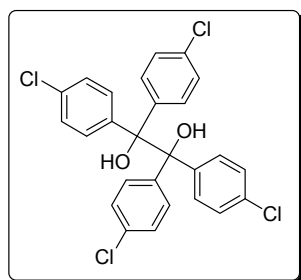
Rdto.: 85%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.01 (s, 2H, OH), 7.04–7.17 (m, 4H, ArH), 7.21–7.32 (m, 10H, Ph), 7.41–7.45 (m, 4H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 99.10 (2 x C), 120.9 (2 x C), 126.9 (CH), 127.39 (CH), 127.41 (CH), 128.21 (2 x C), 128.24 (CH), 128.66 (CH), 128.71 (CH), 128.7 (CH), 128.81 (2 x C), 136.65 (CH), 136.74 (CH), 141.37 (CH), 141.42 (CH), 145.61 (CH), 146.64 (CH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 524.2 (M<sup>+</sup>, 60)

**1,1,2,2-Tetraquis-(4-clorofenil)etano-1,2-diol (7g)**



Sólido blanco

P.f.: 203-207 °C

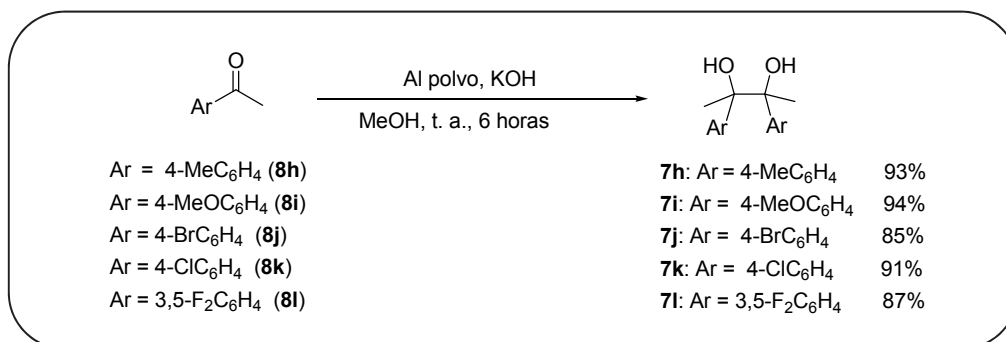
Rdto.: 94%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.99 (s, 2H, OH), 6.85-6.89 (m, 8H, 2 x ArH), 7.23-7.25 (m, 8H, ArH)

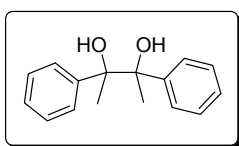
<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 99.10 (2 x C), 129.9 (4 x C), 131.98 (4 x CH), 128.8 (4 x CH), 129.3 (4 x CH), 129.9 (4 x CH), 142.1 (4 x C)

EMBR (IE), *m/z* (%): 506.9 (M<sup>+</sup>, 62)

## 3.A.2 Síntesis de los dioles aril-metílicos 7h-l



A una suspensión de la metil-cetona correspondiente **8h-l** (10 mmol) en 15 mL de MeOH, se añaden, Al (50 mmol, 1.32 g) y KOH (150 mmol, 8.4 g). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, siguiendo el transcurso de reacción por CG-EM hasta la desaparición completa de la cetona añadida. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtra para eliminar el polvo de aluminio, y se hidroliza con H<sub>2</sub>O (100 mL). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt). De esta forma se obtienen los dioles **7h-l**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.<sup>235</sup>

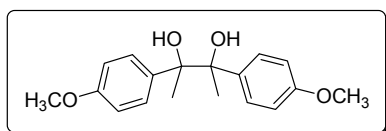
2,3-Bis(*p*-tolil)-butano-2,3-diol (**7h**)

Sólido blanco  
**P.f.:** 93-96 °C  
**Rdto.:** 93%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.59 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) 2.01 (s, 2H, OH), 2.39 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 6.99–7.07 (d, 4H, ArH), 7.10–7.23 (d, 4H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 20.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 24.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 92.5 (2 x C), 128.9 (2 x C), 129.9 (4 x CH), 135.7 (4 x CH), 137.3 (2 x C)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 270.36 (M<sup>+</sup>, 60)

2,3-Bis(4-metoxifenil)butano-2,3-diol (**7i**)

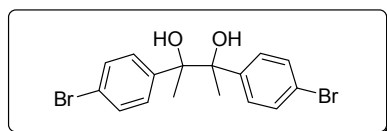
Sólido blanco  
**P.f.:** 94-96 °C  
**Rdto.:** 94%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.57 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) 2.0 (s, 2H, OH), 7.73 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 6.70–6.90 (d, 4H, ArH), 7.02–7.10 (d, 4H, ArH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 20.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 59.9 (2 x OCH<sub>3</sub>), 92.4 (2 x C), 114.9 (4 x CH), 129.1 (4 x CH), 132.7 (4 x CH), 158.3 (2 x C)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 302.36 (M<sup>+</sup>, 72)

**2,3-Bis(4-bromofenil)butano-2,3-diol (7j)**



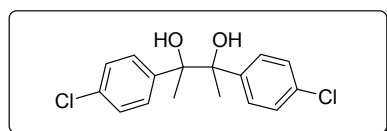
Sólido blanco  
Rdto.: 85%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.59 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) 2.92 (s, 2H, OH), 7.08–7.17 (d, 4H, ArH), 7.36–7.43 (d, 4H, ArH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 20.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 92.5 (2 x C), 120.1 (2 x C), 130.9 (4 x CH), 131.8 (4 x CH), 139.3 (2 x C)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 400.1 (M<sup>+</sup>, 48)

**2,3-Bis(4-clorofenil)butano-2,3-diol (7k)**



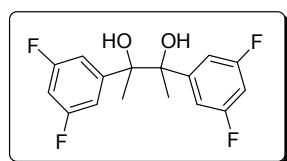
Sólido blanco  
Rdto.: 91%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) 2.01 (s, 2H, OH), 7.14–7.19 (d, 4H, ArH), 7.23–7.31 (d, 4H, ArH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 24.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 78.1 (2 x C), 128.7 (2 x C), 129.9 (4 x CH), 135.7 (4 x CH), 137.3 (2 x C)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 311.26 (M<sup>+</sup>, 60)

**2,3-Bis(3,5-difluorofenil)butano-2,3-diol (7l)**



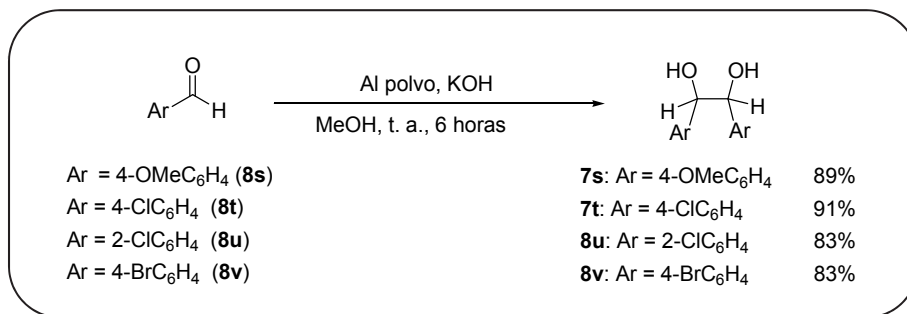
Sólido blanco  
Rdto.: 87%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.33 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) 2.97 (s, 2H, OH), 6.59–6.67 (m, 8H, ArH)

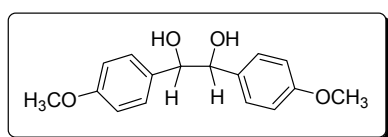
**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 19.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 91.4 (2 x C), 100.9 (2 x C), 110.9 (4 x CH), 143.7 (4 x CH), 164.6 (2 x C)

**EMBR** (IE),  $m/z$  (%): 314.2 (M<sup>+</sup>, 62)

## 3.A.3 Síntesis de los dioles secundarios 7s-v



A una disolución del aldehído correspondiente **8s-v** (10 mmol) en 15 mL de MeOH, se añaden, Al (50 mmol, 1.32 g) y KOH (150 mmol, 8.4 g). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, siguiendo el transcurso de reacción por CG-EM hasta la desaparición completa del aldehído añadido. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtra para eliminar el polvo de aluminio, y se hidroliza con H<sub>2</sub>O (100 mL). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (hexano / AcOEt). De esta forma se obtienen los dioles **7s-v**, cuyos datos físicos y espectroscópicos se detallan a continuación.<sup>235</sup>

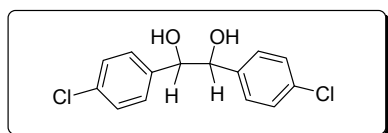
1,2-Bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diol (**7s**)

Sólido blanco  
**P.f.:** 62–63 °  
**Rdto.:** 89%

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.10 (s, 2H, OH), 3.73 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.97 (s, 2H, 2 x CH), 6.70–6.77 (d, 4H, ArH), 7.03–7.15 (d, 4H, ArH)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 55.9 (2 x OCH<sub>3</sub>), 80.1 (2 x CH), 114.50 (2 x C), 128.9 (4 x CH), 133.9 (4 x CH), 159.7 (2 x C)

**EMBR** (IE), *m/z* (%): 274.36 (M<sup>+</sup>, 60)

1,2-Bis(4-clorofenil)etano-1,2-diol (**7t**)

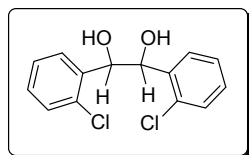
Sólido blanco  
**Rdto.:** 91%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.94 (s, 2H, OH), 4.69 (s, 2H, 2 x CH), 7.01–7.27 (m, 8H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 76.1 (2 x CH), 128.4 (4 x CH), 129.9 (4 x CH), 133.9 (2 x C), 138.3 (2 x C)

EMBR (IE), *m/z* (%): 282.82 (M<sup>+</sup>, 62)

**1,2-Bis(2-clorofenil)etano-1,2-diol (7u)**



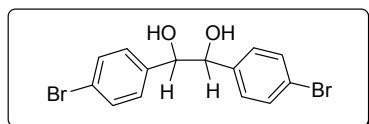
Sólido blanco  
Rdto.: 83%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.57 (s, 2H, OH), 5.31 (s, 2H, 2 x CH), 7.11–7.67 (m, 8H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 72.1 (2 x CH), 77.18 (2 x C), 128.9 (4 x CH), 132.1 (4 x CH), 137.3 (2 x C)

EMBR (IE), *m/z* (%): 282.81 (M<sup>+</sup>, 62)

**1,2-Bis(4-bromofenil)etano-1,2-diol (7v)**



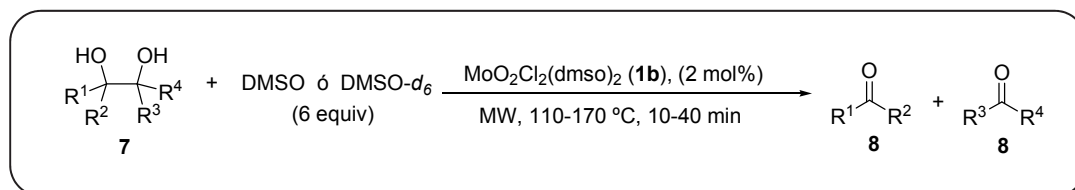
Líquido amarillo  
Rdto. = 83%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.07 (s, 2H, OH), 4.97 (s, 2H, 2 x CH), 7.08–7.36 (m, 8H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 80.7 (2 x CH), 122.8 (2 x C), 129.9 (4 x CH), 131.9 (4 x CH), 139.3 (2 x C)

EMBR (IE), *m/z* (%): 371.98 (M<sup>+</sup>, 60)

### 3.B Oxidación de glicoles (7) con DMSO catalizada por MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dms<sub>o</sub>)<sub>2</sub> (1b). Procedimiento general



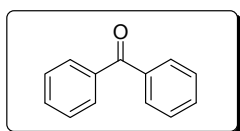
Una mezcla del correspondiente diol (7) (1 mmol), 6 equivalentes de DMSO (0.468 g, 0.46 mL) ó DMSO-*d*<sub>6</sub> (0.505 g, 0.424 mL) y MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dms<sub>o</sub>)<sub>2</sub> (1b) (7.1 mg, 0.02 mmol) se agita a la temperatura seleccionada por irradiación con microondas (*Discover SPSystem*, CEM®), hasta que se consume todo el diol, siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC.

Si la reacción ha sido llevada a cabo con DMSO, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida.

Si la reacción ha sido llevada a cabo con DMSO-*d*<sub>6</sub>, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se analiza directamente el crudo de reacción por espectroscopia RMN. Los compuestos carbonílicos, aldehídos y cetonas correspondientes (8), se obtienen de forma pura.

Los rendimientos de las cetonas **8a-l**, **8m-n** y **8p** y de los aldehídos **8s-v** están representados en las Tablas 3.4-3.6 del Capítulo 3. Los datos físicos y espectroscópicos de los carbonilos **8a-l**, **8m-n**, **8p** y **8s-v**, se muestran a continuación.

#### Benzofenona (8a)



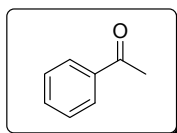
Sólido blanco  
P.f.: 47-51 °C  
Rdto.: 94%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.70 (d, 4H, ArH), 7.45 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, 4H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 196.3.0 (C=O), 139.7 (2 x C), 132.5 (2 x CH), 130.3 (4 x CH), 128.5 (4 x CH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 182.07 (M<sup>+</sup>, 86)

#### Acetofenona (8b)



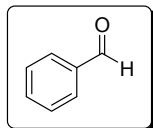
Sólido blanco  
P.f.: 74-76 °C  
Rdto.: 83%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.87 (d, 2H, ArH), 7.45 (dd, 1H, ArH), 7.37 (m, 2H, ArH), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.8 (C=O), 136.9 (C), 132.6 (C), 128.9 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 29.3 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), *m/z* (%): 120.02, (M<sup>+</sup>, 80)

### Benzaldehído (8c)



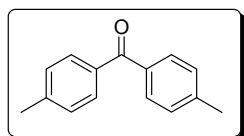
Rto.: 94%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.87 (1H, CHO), 7.81 (d, 2H, ArH), 7.50 (dd, 1H, ArH), 7.41 (m, 2H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.0 (CHO), 136.0 (C), 134.7 (C), 129.9 (2 x CH), 129.3 (2 x CH)

EMBR (IE), *m/z* (%): 106.02, (M<sup>+</sup>, 80)

### Bis(*p*-tolil)metanona (8d)



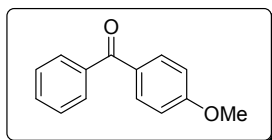
Rto.: 86%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.58 (d, 4H, ArH), 7.16 (d, 4H, ArH), 2.35 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 196.3 (C=O), 142.6 (2 x C), 136.7 (2 x C), 130.2 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 24.3 (2 x CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), *m/z* (%): 120.02, (M<sup>+</sup>, 86)

### 4-(Metoxifenil)fenilmetanona (8e)



Rto.: 92%

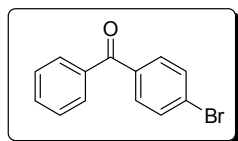
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.70 (d, 2H, ArH), 7.59 (d, 2H, ArH), 7.45 (dd, 1H, ArH), 7.35 (m, 2H, ArH), 6.87 (d, 2H, ArH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 196.3 (C=O), 164.4 (C), 139.7 (C),

132.4 (CH), 131.9 (C), 131.7 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 114.0 (2 x CH), 55.9 (OCH<sub>3</sub>).

EMBR (IE), *m/z* (%): 212.0, (M<sup>+</sup>, 100)

### 4-(Bromofenil)fenilmetanona (8f)



Rto.: 87%

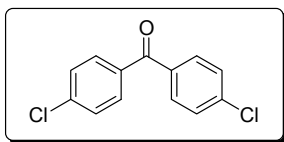
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.70(m, 2H, ArH), 7.59 (m, 4H, ArH), 7.45 (dd, 1H, ArH), 7.36 (d,d, 2H, ArH)



<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 196.0 (C=O), 139.9 (2 x CH), 138.6 (2 x CH), 132.9 (3 x CH), 130.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 126.7 (C)

EMBR (IE), m/z (%): 259

### Bis(4-clorofenil)metanona (8g)



Rto.:89%

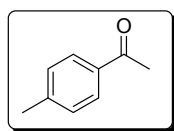
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.64 (d, 4H, ArH), 7.36 (d, 4H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 197.1 (C=O), 138.6 (2 x C),

136.7 (2 x C), 131.2 (2 x CH), 128.8 (2 x CH)

EMBR (IE), m/z (%): 249.9

### 1-(p-tolil)etanona (8h)



Rto.:93%

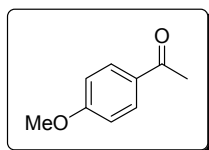
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.74 (d, 2H, ArH), 7.16 (d, 2H, ArH), 2.65 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199.8 (C=O), 142.9 (C), 133.8 (C),

129.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 134, (M<sup>+</sup>, 80)

### 1-(4-Metoxifenil)etanona (8i)



Rto.:87%

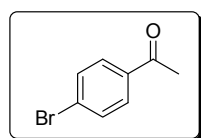
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.75 (d, 2H, ArH), 6.88 (d, 2H, ArH), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 198.9 (C=O), 165.9 (C), 129.8 (C),

128.1 (2 x CH), 114.2 (2 x CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 150, (M<sup>+</sup>, 72)

### 1-(4-Bromofenil)etanona (8j)



Rto.:84%

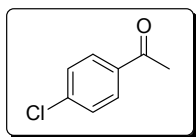
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.74 (d, 2H, ArH), 7.54 (d, 2H, ArH), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199.1 (C=O), 135.9 (C), 131.6 (C),

127.7 (2 x CH), 125.2 (2 x CH), 29.9 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 197

**1-(4-Clorofenil)etanona (8k)**



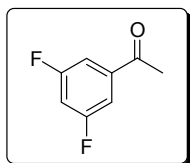
Rto.:89%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.88 (d, 2H, ArH), 7.30 (d, 2H, ArH), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 199.0 (C=O), 138.1 (C), 134.6 (C), 130.7 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 29.3 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 154

**1-(3,5-Difluorofenil)etanona (8l)**



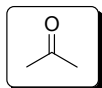
Rto.:91%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.34 (t, 2H, ArH), 6.87 (m, 1H, ArH), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 189.7 (C=O), 164.2 (2 x C), 140 (C), 109.6 (2 x CH), 109.0 (C), 28.9 (CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 156

**Propanona (8m)**



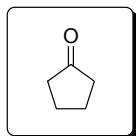
Rto.:93%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.09 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 206.4 (C=O), 33.1 (2 x CH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 58

**Ciclopentanona (8n)**



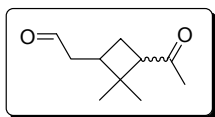
Rto.:95%

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.02-2.06 (m, 8H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 218.0 (C), 14.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 42.6 (2 x CH<sub>2</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 84

**2-(3-Acetil-2,2-dimetilciclobutil)acetaldehído (8p)**



Rto.:52% (Obtenido como mezcla de diastereoisómeros 1.5/1.

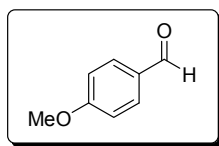
Aislado el mayoritario.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.72 (1H, CHO), 2.80 (t, 2H, 2 x CH), 2.62 (dd, 1H, CH), 2.37 (dd, 1H, CH), 2.23 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 209.6 (C=O), 200.1 (C=O), 60.9 (CH), 59.7 (CH), 48.7 (C), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>).

EMBR (IE), m/z (%): 154, (M<sup>+</sup>, 70)

#### 4-Metoxibenzaldehído (8s)



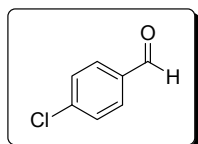
Rto.:92%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.89 (1H, CHO), 7.75 (d, 2H, ArH), 6.96 (d, 2H, ArH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.2 (CHO), 166.0 (C), 130.9 (2 x CH), 129.2 (C), 114.8 (2 x CH), 55.9 (OCH<sub>3</sub>)

EMBR (IE), m/z (%): 136.02

#### 4-Clorobenzaldehído (8t)



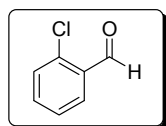
Rto.:95%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.87 (1H, CHO), 7.85 (d, 2H, ArH), 7.46 (d, 2H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.0 (CHO), 140.0 (C), 135.7 (C), 131.3 (2 x CH), 129.4 (2 x CH)

EMBR (IE), m/z (%): 140.0

#### 2-Clorobenzaldehído (8u)



Rto.:83%

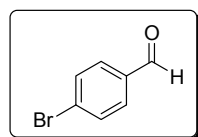
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 10.07 (1H, CHO), 7.75 (d, 1H, ArH), 7.48 (dd, 1H, ArH), 7.46 (d, 1H, ArH), 7.33 (dd, 1H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.7 (CHO), 137.7 (C), 136.0 (CH),

131.3 (CH), 129.4 (CH), 127.0 (CH)

EMBR (IE), m/z (%): 140.0

#### 4-Bromobenzaldehído (8v)



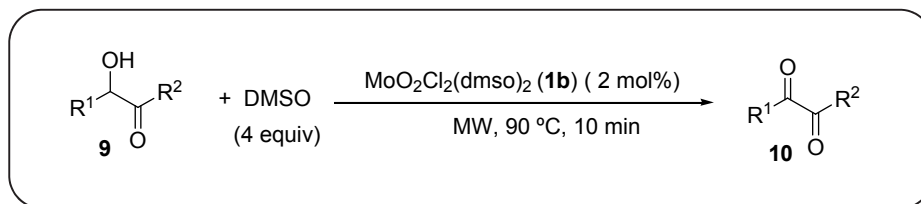
Rto.:91%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9.87 (1H, CHO), 7.70 (d, 2H, ArH), 7.62 (d, 2H, ArH)

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 191.0 (CHO), 135.09 (C), 132.2 (2 x CH), 132.1 (2 x CH), 128.9 (C)

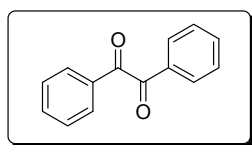
EMBR (IE), m/z (%): 183.9

### 3.C Oxidación de $\alpha$ -hidroxicetonas con DMSO catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ (**1b**). Procedimiento general



Una mezcla de las correspondientes  $\alpha$ -hidroxicetonas comerciales (**9a-e**) (1 mmol), 4 equivalentes de DMSO (0.312 g, 0.306 mL) y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$  (**1a**) (7 mg, 0.02 mmol) se agita a 90°C durante 10 minutos por irradiación microondas, hasta que se consume **9**, siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  ml). Las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. Las dicetonas correspondientes (**10**), se obtienen de forma pura. Los rendimientos de **10a-e** están representados en las Tabla 3.8 del Capítulo 3. Los datos físicos y espectroscópicos de estas dicetonas, se muestran a continuación.

#### Difeniletanodiona (**10a**)



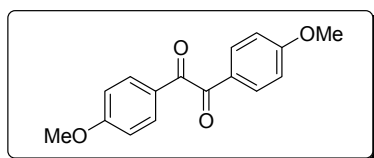
Rto.:93%

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.81 (d, 4H, ArH), 7.54 (dd, 1H, ArH), 7.45 (dd, 4H, ArH)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 194.5 (2 x CO), 137.9 (2 x C), 134.6 (2 x C), 129.9 (2 x CH), 129.2 (2 x CH)

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 210 ( $\text{M}^+$ , 86)

#### 1,2-Bis(4-metoxifenil)etanodiona (**10b**)

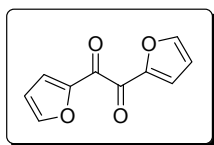


Rto.:94%

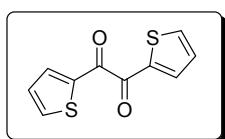
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.92 (d,  $J = 4$ H, ArH), 6.94 (d, 4H, ArH), 3.87 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 193.62 (2 x CO), 164.9 (2 x C), 132.6 (2 x CH), 126.9 (2 x C), 114.4 (2 x CH), 55.76 (2 x  $\text{OCH}_3$ )

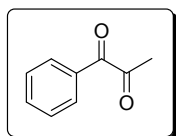
EMBR (IE),  $m/z$  (%): 270 ( $\text{M}^+$ , 94)

**1,2-Di(furan-2-il)etanodiona (10 c)**

Rto.:93%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.77 (d, 2H, ArH), 7.64 (d, 2H, ArH), 6.62 (t, 2H, ArH)<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 175.0 (2 x CO), 153.6 (2 x C), 149.3 (2 x CH), 121.2 (2 x CH), 112.6 (2 x CH)EMBR (IE),  $m/z$  (%): 190 (M<sup>+</sup>, 96)**1,2-Di(tiofen-2-il)etanodiona (10d)**

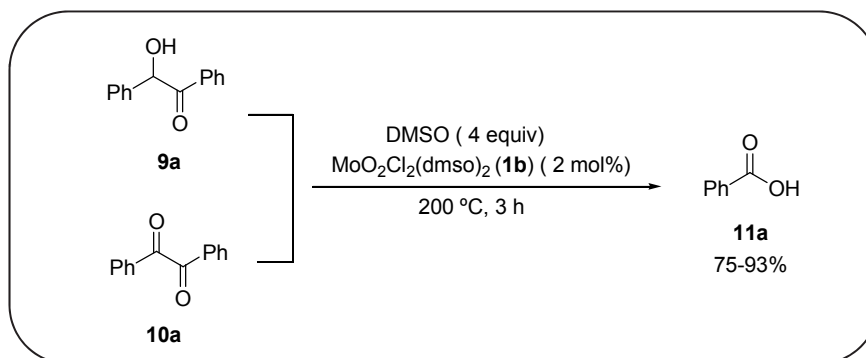
Rto.:94%

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.05 (d, 2H, ArH), 7.83 (d, 2H, ArH), 7.20 (t, 2H, ArH)<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 182.5 (2 x CO), 138.6 (2 x C), 137.3 (2 x CH), 136.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH)EMBR (IE),  $m/z$  (%): 222 (M<sup>+</sup>, 82)**1-Fenilpropanona (10 e)**

Rto.:92%

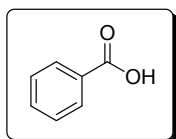
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.99 (d, 2H, ArH), 7.60 (dd, 1H, ArH), 7.48 (t, 2H, ArH), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 200.5 (CO), 191.49 (CO), 134.6 (C), 131.3 (C), 130.9 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 26.4 (CH<sub>3</sub>)EMBR (IE),  $m/z$  (%): 148 (M<sup>+</sup>, 94)

### 3.D Ruptura oxidante de benzoína (**9a**) y difeniletanodiona (**10a**) con DMSO catalizada por $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$ (**1b**). Procedimiento general



Una mezcla de benzoína (**9a**) (1 mmol, 0.212 g), ó de la dicetona (**10 a**) (1 mmol, 0.210 g), 4 equivalentes de DMSO (0.312 g, 0.306 mL) y  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$  (**1a**) (7 mg, 0.02 mmol) se agita a 200 °C durante 3 horas, hasta que se consume el reactivo de partida, siguiendo el transcurso de la reacción por GC-MS ó TLC. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 20$  ml). Las fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y los disolventes se filtran y eliminan a presión reducida. El ácido benzoico (**11a**), se obtiene de forma pura. Los rendimientos están representados en el Esquema 3.21 del Capítulo 3 y los datos físicos y espectroscópicos de **11a** se muestran a continuación.

#### Ácido benzoico (**11a**)



Sólido blanco

P.f.: 122-123 °C

Rto.: 75% (C.), 93% (B.)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 11.01 (1H, OH), 8.13 (d, 2H, ArH), 7.60 (dd, 1H, ArH), 7.47 (m, ArH)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 169.0 (COOH), 134.0 (C), 130.3 (2 x CH), 129.9 (C), 128.4 (2 x CH)

EMBR (IE),  $m/z$  (%): 122, ( $\text{M}^+$ , 68).





UNIVERSIDAD DE BURGOS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

