



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**REACCIONES DE COMPUESTOS α -DIAZOCARBONÍLICOS CON XANTATOS
Y ORGANOBORANOS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Miguel Ángel Sánchez Carmona



TUTOR: Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

2012

Jurado asignado:

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dr. Erick Cuevas Yáñez	Universidad Aut. del Edo. de México
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló la tesis:

Departamento de Química Orgánica, Laboratorio 2-3. Instituto de Química, UNAM.

Director:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante:

Miguel Ángel Sánchez Carmona

El presente trabajo fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez con el apoyo financiero del CONACyT, con No. de Registro: 173869.

Este trabajo de investigación se presentó en los siguientes eventos:

-4ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en Pátzcuaro, Michoacán del 7 al 11 de abril del 2008.

-Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM los días 28 y 29 de abril del 2009.

-5ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en Zacatecas, Zacatecas los días 28 y 29 de mayo del 2009.

-Encuentro académico QuimiUNAM 2010 los días 24, 25 y 26 de noviembre de 2010 en Ciudad Universitaria, México D. F.

Derivado de este proyecto se publicó el artículo “Base-free two-step synthesis of 1,3-diketones and β -ketoesters from α -diazocarbonyl compounds, trialkylboranes, and aromatic aldehydes” *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6506.

AGRADECIMIENTOS

-Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de doctorado otorgada para la realización de este trabajo, con No. de Registro: 173869

-A mi asesor el Dr. Luis D. Miranda por haber dirigido este proyecto, por su apoyo, consejo y en especial por su amistad.

-A los miembros de mi comité tutelar por la asesoría brindada para la realización de muchos de los experimentos presentes en este trabajo.

-A los miembros de mi jurado por las valiosas observaciones y correcciones realizadas a este trabajo y que ayudaron a enriquecerlo.

-A mis amigos: Liz, Evelyn, Iván, Raúl, Mario, Luis Ángel, David y Daniel por sus valiosos consejos.

-A mis compañeros de los laboratorios 2-3 y 1-2 por su disposición para ayudarme.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado de manera muy especial a mi familia: mi mamá Luz María, mi papá José Leopoldo y mi hermano Marco, por estar siempre a mi lado y apoyarme.

ÍNDICE

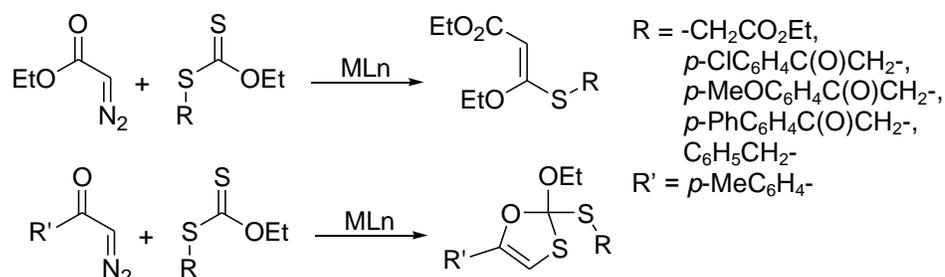
ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO 1:	
ANTECEDENTES	7
1.1 SINTESIS Y REACCIONES DE DIAZOCARBONILOS.....	7
1.1.1 MÉTODOS PARA LA SINTESIS DE α -DIAZOCARBONILOS.....	7
1.1.1.1 Acilación de diazoalcanos.....	7
1.1.1.2 Transferencia del grupo diazo.....	9
1.1.1.3 Modificación química de compuestos α -diazocarbonílicos.....	12
1.1.1.4 Reacción de Bamford-Stevens.....	13
1.1.1.5 Diazoación de α -aminoácidos.....	14
1.1.2 REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN.....	14
1.1.2.1 Mecanismo de reacción.....	14
1.1.2.2 Catalizadores.....	17
1.1.2.3 Inserciones C-H.....	18
1.1.2.4 Ciclopropanaciones.....	22
1.1.2.5 Formación de iluros.....	25
1.1.2.6 Reacciones con compuestos aromáticos.....	31
1.1.2.7 Cicloadiciones y sustituciones con heterociclos.....	33
1.1.3 REACCIONES DE DISUSTITUCIÓN EN POSICIÓN α	35
1.1.4 CICLOADICIÓN 1,3 DIPOLAR.....	38
1.2 ORGANOBORANOS.....	40
1.2.1 REACCIONES CON COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS.....	40
1.2.2 APLICACIONES.....	41
1.3 DITIOCARBONATOS (XANTATOS) Y SU UTILIDAD EN SÍNTESIS.....	43
CAPÍTULO 2:	
PLANTEAMIENTO	47
OBJETIVOS	48
CAPÍTULO 3:	
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
3.1 REACCIONES ENTRE DIAZOCARBONILOS Y XANTATOS.....	50
3.1.1 SINTESIS DE MATERIAS PRIMAS.....	50
3.1.2 REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Rh Y Cu.....	53
3.1.3 REACCIONES VIA RADICALES LIBRES.....	63
3.2 INSERCIÓN CON TRIALQUILBORANOS.....	68
3.3 SÍNTESIS DE PIRAZOLES TETRASUSTITUIDOS.....	74
CONCLUSIONES	78
CAPÍTULO 4:	
PARTE EXPERIMENTAL	80
REFERENCIAS	98
ANEXOS	101

ABREVIATURAS

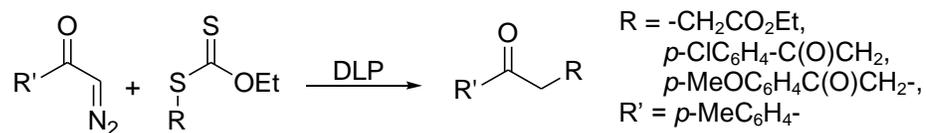
AcOEt	Acetato de etilo	m/z	Relación masa carga
c	Señal cuádruple	NBS	<i>N</i> -Bromo succinimida
CCF	Cromatografía en capa fina	NCS	<i>N</i> -Cloro succinimida
d	Señal doble	[O]	Oxidante
DAE	Diazoacetato de etilo	PCC	Clorocromato de piridinio
DLP	Peróxido de dilauroilo	p.f.	Punto de fusión
DCM	Diclorometano	ppm	Partes por millón
δ	Desplazamiento químico	RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
E	Electrófilo		
EM	Espectrometría de masas	RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
ET	Estado de Transición		
HETCOR	Heteronuclear correlation	s	Señal simple
IR	Infrarrojo	t	Señal triple
IE	Impacto electrónico	t.a.	Temperatura ambiente
m	Señal múltiple	THF	Tetrahidrofurano
M+	Ion molecular	TMS	Trimetilsilano
MACIM	Metilaciloxoimidazolina	Ts	Tosilo
MEPY	Metiloxopirrolidina	TsN₃	Tosilazida
MEOX	Metiloxooxazolidina	UV	Ultravioleta
mL	Mililitros)))	Ultrasonido

RESUMEN

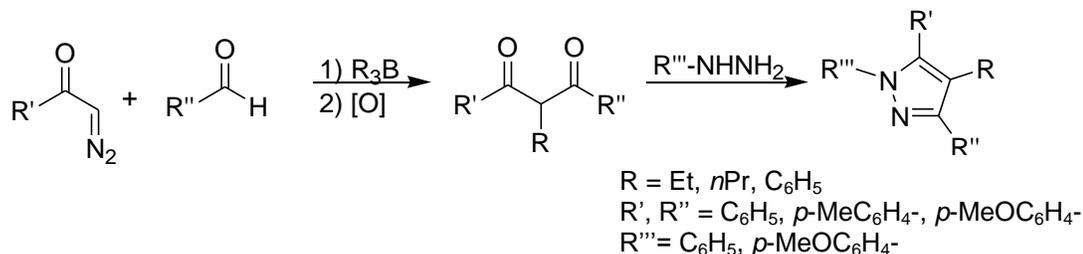
En el presente trabajo se realizó una investigación acerca de la reactividad de los carbenos metálicos generados a partir de compuestos α -diazocarbonílicos con ditiocarbonatos de alquilo (xantatos). Se observó la formación de sulfuros vinílicos cuando se parte de diazoacetato de etilo y de 1,3-oxatíoles cuando se utilizan diazocetonas.



En la segunda parte, se estudió la capacidad de los compuestos α -diazocarbonílicos como aceptores de radicales libres. En estos experimentos se observó que se obtienen los productos de adición reductiva en rendimientos moderados.

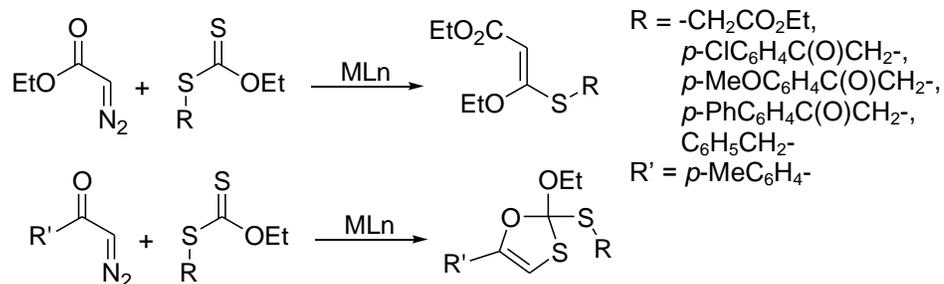


Finalmente se desarrolló una metodología convergente para la síntesis de compuestos 1,3 dicarbonílicos, mediante la reacción entre un compuesto α -diazocarbonílico, un organoborano y un aldehído aromático, en un proceso de tres componentes. Además se utilizaron estos compuestos dicarbonílicos en la síntesis de varios pirazoles tetrasustituídos.

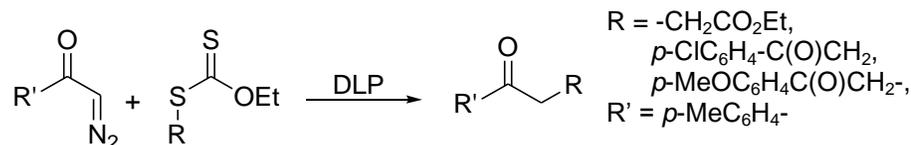


ABSTRACT

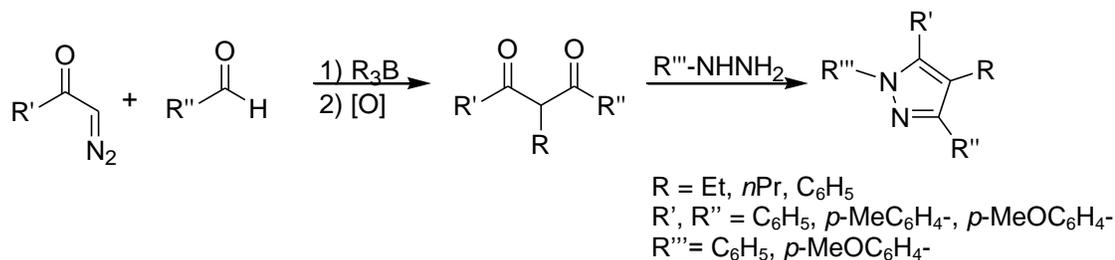
In this work, the reactivity of carbenoids, derived from α -diazocarbonyl compounds and xanthates, was investigated. The formation of vinylic sulfides was observed when ethyl diazoacetate was used. In contrast, when a diazoketone was utilized, a 1,3-oxathiol was obtained.



In a second part, we studied the reactivity of the diazo group as an acceptor of free radicals. In these experiments, we observed the formation of the reductive addition product in low to moderate yields.



In addition, we describe a convergent, base-free two-step synthesis of 1,3-diketones and β -ketoesters from α -diazocarbonyl compounds, organoboranes, and aromatic aldehydes in a three component process. In addition, we used these 1,3-diketones for the synthesis of tetra substituted pyrazoles.



INTRODUCCIÓN

Los carbenos han desempeñado un rol muy importante en la química orgánica desde la primera evidencia de su existencia. Son definidos como intermediarios con un átomo de carbono divalente, pues se encuentra unido a dos grupos por enlaces covalentes y posee un par electrónico sin compartir. Existen dos tipos de carbenos según la disposición de dicho par de electrones; si tienen espines antiparalelos están en estado singulete, por otra parte si los espines son paralelos están en estado triplete. Los carbenos singuletes tienen una estructura híbrida sp^2 , los tripletes pueden tener una hibridación tanto sp^2 como una sp lineal. La mayoría de los carbenos se encuentra en el estado de triplete no lineal a excepción de aquellos que están enlazados a átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y los dihalocarbenos. Los carbenos triplete son paramagnéticos pues su spin total es igual a 1 y pueden observarse mediante espectroscopia de resonancia de spin electrónico. En cambio, el spin total de los singuletes es cero.



Singulete



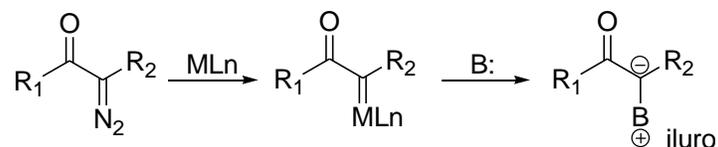
triplete



triplete

Los carbenos se producen mediante la eliminación inducida de halógeno de compuestos gem-dihalogenuros o la pérdida de HX a partir de CHX_3 , empleando reactivos de organolitio u otra base fuerte. Sin embargo, el método más común es la fragmentación de diazocompuestos (fotolítica, térmica o por metales de transición).

Los trabajos de Curtius y Buchner con el diazoacetato de etilo y algunos otros diazocompuestos fueron pioneros en el uso de estos sustratos, que ahora participan en procesos como la ciclopropanación, la inserción a enlaces C-H desactivados y la transposición de Wolf. El principal uso de los compuestos α -diazocarbónicos es en la síntesis de carbenoides electrofílicos que al reaccionar con bases de Lewis (B:) forman iluros. Para lograr la transformación de los diazocompuestos a sus correspondientes carbenoides es común el empleo de metales de transición. Los complejos de rodio y cobre son los más eficientes.



Como es de esperarse, estos intermediarios son muy reactivos y se transforman en diferentes productos dependiendo de su estructura. Las reacciones más comunes que experimentan son: reordenamiento sigmatrópico [2,3], inserción [1,2] o reordenamiento de Stevens, eliminación beta de hidruro y cicloadiciones dipolares. Se ha conseguido formar iluros al combinar carbenoides con gran cantidad de nucleófilos por lo que existe infinidad de reportes al respecto. Sin embargo, no hay estudios acerca de la formación de iluros a partir de xantatos y de que tipo de reacciones pueden efectuar, lo cual nos motivó a realizar este estudio.

Por otro lado, desde 1968 se sabe que los compuestos α -diazocarbonílicos pueden reaccionar con triarilboranos, triarilboranos y ácidos borónicos para producir los correspondientes enolatos de boro, que son intermediarios muy reactivos y se pueden condensar con electrófilos (E). Sin embargo, esta metodología aunque prometedora ha sido muy poco explotada en síntesis. Esto da la oportunidad de investigar otros usos para estos enolatos.

Esta tesis está organizada en cuatro capítulos, en el primero se presentan los antecedentes referentes a los métodos existentes para la síntesis de compuestos α -diazocarbonílicos y las principales reacciones en las cuales participan. En el segundo capítulo se muestran el planteamiento, y los objetivos tanto general como los particulares.

El capítulo tres corresponde a los resultados y a su correspondiente discusión, de las reacciones entre compuestos α -diazocarbonílicos y xantatos en presencia de un catalizador y vía radicales libres. Además de la reacción de tres componentes entre un diazocarbonilo, un organoborano y un aldehído y su aplicación en la síntesis de pirazoles. También se incluyen las conclusiones. El cuarto capítulo es para la descripción detallada de los experimentos realizados y los datos espectroscópicos de todos los productos obtenidos.

CAPÍTULO 1
ANTECEDENTES

1.1 SÍNTESIS Y REACCIONES DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

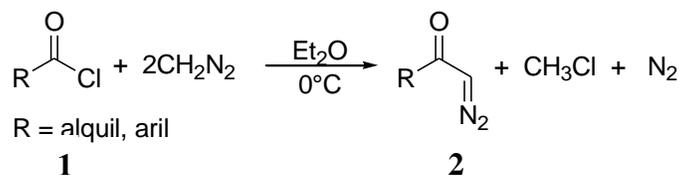
Los compuestos α -diazocarbonílicos son reactivos muy versátiles y ampliamente utilizados en química orgánica. Presentan un grupo carbonilo adyacente al carbono que soporta la funcionalidad diazo. De esta manera, se pueden encontrar diazoésteres, diazocetonas y diazoamidas, dependiendo de los sustituyentes sobre el grupo carbonilo.

1.1.1 MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE α -DIAZOCARBONILOS

El primer trabajo del cual se tiene reporte acerca de la síntesis de un compuesto α -diazocarbonílico, fue descrito por Curtius en 1883, quien llevó a cabo la diazotización de α -aminoácidos. De esta reacción se logró aislar el diazoacetato de etilo a partir del éster etílico de la glicina.¹ Fue hasta 1927 cuando se pudieron sintetizar estos compuestos utilizando la acilación del diazometano, gracias al trabajo desarrollado por Arndt y Eistert.² En general, los métodos más utilizados para la síntesis de compuestos α -diazocarbonílicos son la acilación de diazoalcanos, la transferencia de grupo diazo (con algunas modificaciones), la reacción de Bamford-Stevens y la diazoación de α -aminoácidos.

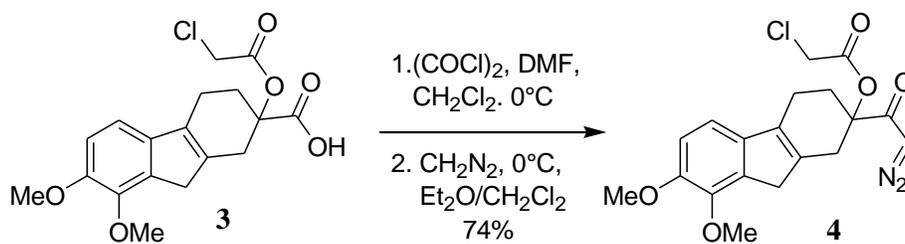
1.1.1.1 ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS

La síntesis de diazocetonas (**2**) de Arndt-Eistert involucra la condensación de un cloruro de ácido (**1**) con diazometano (1-2 equivalentes) en éter, a 0 °C o por debajo de esta temperatura. Se utiliza un exceso de diazometano para compensar la pérdida de este reactivo por la formación de clorometano (Esquema 1).



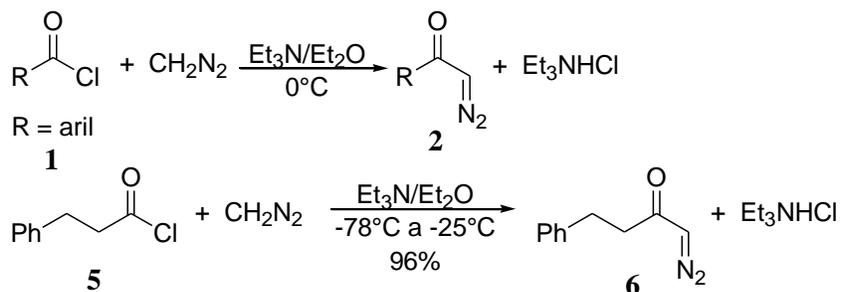
Esquema 1 Reacción de Arndt-Eistert

Utilizando esta metodología, se han preparado numerosos intermediarios sintéticos útiles para la construcción de moléculas complejas como la diazocetona **4**, que fue preparada a partir del ácido carboxílico **3**.³



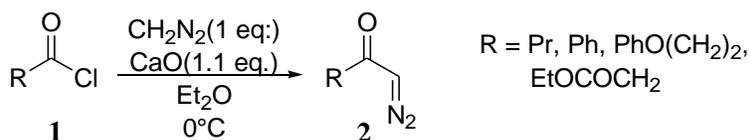
Esquema 2 Aplicación de la reacción de Arndt-Eistert

Se puede evitar la utilización de diazometano en exceso agregando al medio de reacción trietilamina como base. Con esta técnica se obtienen buenos rendimientos de diazocetonas aromáticas.⁴ Sin embargo, este procedimiento da bajos rendimientos cuando se utilizan cloruros de ácido enolizables. Para solucionar este problema se ha encontrado que si la reacción se lleva a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pueden utilizar cloruros de ácido alifáticos como el cloruro de hidrocinaomilo (**5**)⁵ para dar la diazocetona **6** con excelente rendimiento (Esquema 3).



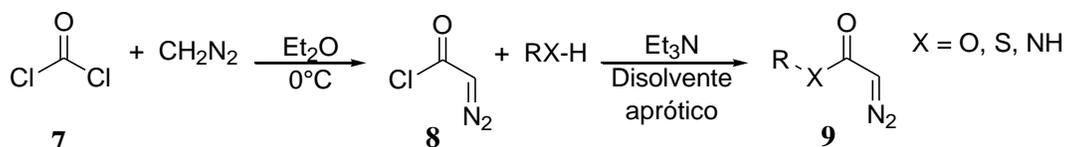
Esquema 3 Variante a la reacción de Arndt-Eistert

Recientemente, De Kimpe y colaboradores observaron que este procedimiento puede llevarse a cabo en rendimientos excelentes, utilizando óxido de calcio para neutralizar el cloruro de hidrógeno liberado en la reacción (Esquema 4). Esta observación permitió utilizar cantidades equimolares de diazometano.⁶



Esquema 4 Variante a la reacción de Arndt-Eistert

En 1979 Bestmann y Soliman sintetizaron el cloruro de diazoacetilo **8**, reactivo que resultó muy eficiente para llevar a cabo diazoacetilaciones. Para prepararlo, se hizo reaccionar fosgeno (**7**) con una solución etérea de diazometano 1:2.⁷ Cuando se agrega una base terciaria como trietilamina a una solución del cloruro de diazoacetilo y un nucleófilo (R-O, R-S, R-NH) en proporción 1:1:1 en disolventes apróticos, se genera el derivado diazoacético **9** correspondiente (Esquema 5).



Esquema 5 Síntesis del cloruro de diazoacetilo

En cuanto a los métodos para generar diazometano, el más común y conveniente es la descomposición por base de *N*-metil-*N*-nitroso aminas con la estructura general **10**, donde R es un grupo electroattractor como sulfonilo, carbonilo, etc. Dos de estos precursores están disponibles comercialmente, la *N*-metil-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (MNNG) **11** y la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamida (Diazald) **12**; siendo este último el más popular. Sin embargo, debido al riesgo de una explosión en la generación de diazometano, el uso de trimetilsilildiazometano comercial **13** es una alternativa más segura (Figura 1).

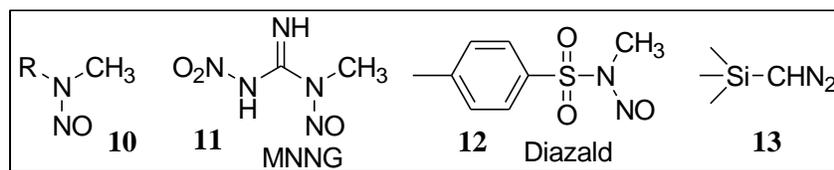
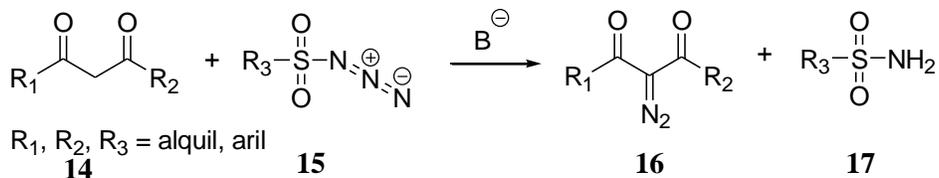


Figura 1 Precursores del diazometano

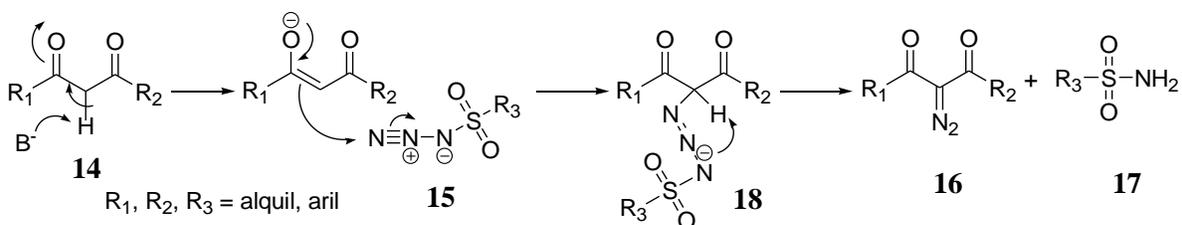
1.1.1.2 TRANSFERENCIA DEL GRUPO DIAZO

Aunque desde 1910 Dimroth había propuesto el concepto de transferencia de grupo diazo,⁸ no fue sino hasta 1964, gracias al trabajo de Regitz que se establece como un procedimiento general para la preparación de diazocompuestos. Investigó la reacción de 1,3 dicetonas (**14**) con arilsulfonilazidas (**15**), lo que produjo los correspondientes compuestos α -diazob- β -dicarbonílicos **16**. La transferencia del diazo a compuestos con metilenos activos se conoce como diazotransferencia de Regitz (Esquema 6).⁹



Esquema 6 Diazotransferencia de Regitz

El mecanismo aceptado por el cual se da la transferencia del grupo diazo, consiste en la abstracción del hidrógeno α a los dos carbonilos, gracias a la cual se produce un enolato estabilizado por resonancia (Esquema 7). Este enolato puede reaccionar con el nitrógeno terminal de la sulfonilazida **15** produciendo un intermediario triazeno **18**, el cual mediante la abstracción intramolecular del otro protón α , conduce a la eliminación de la sulfonamida **17** y al producto diazocarbonílico **16**.⁹



Esquema 7 Mecanismo de la diazotransferencia de Regitz

El donador del grupo diazo generalmente es una sulfonilazida, que se puede preparar con la reacción entre cloruros de sulfonilo y azidas. La sulfonilazida más utilizada ha sido la *p*-toluensulfonilazida o tosilazida (TsN₃) **19**. Sin embargo, según un estudio hecho por Conell y colaboradores,¹⁰ este reactivo tiene una importante sensibilidad al impacto, por lo que se han desarrollado métodos más seguros para su preparación.¹¹ Además se han desarrollado otros reactivos capaces de donar un grupo diazo; como la *p*-acetamidobencensulfonilazida (*p*-ABSA) **20** que es sólida y se puede manipular con facilidad y seguridad (Figura 2).¹²

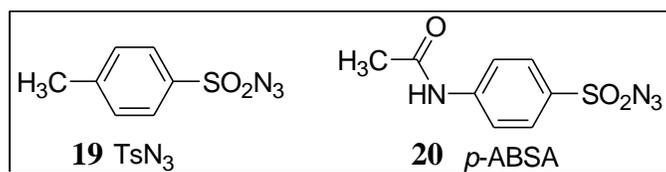
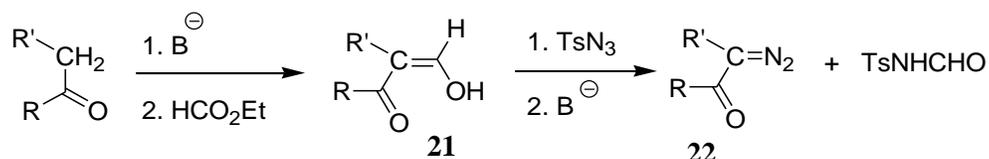


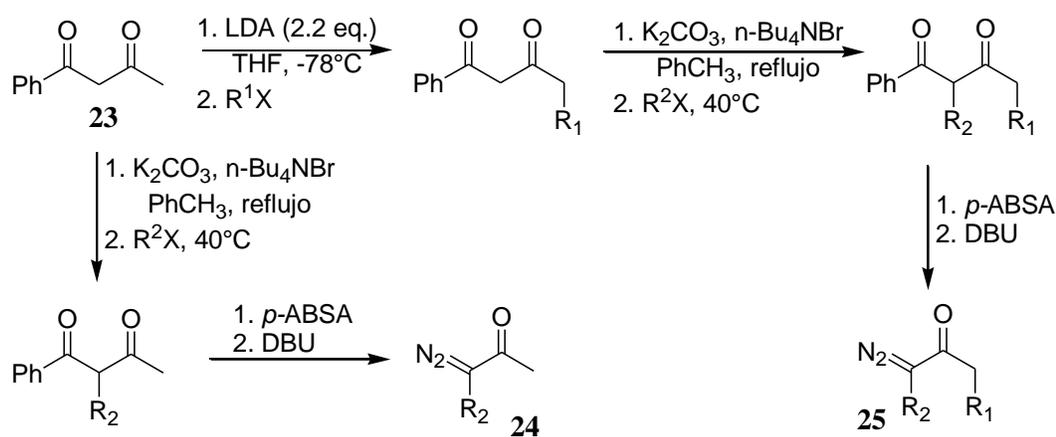
Figura 2 Sulfonilazidas comerciales

En ocasiones el procedimiento de Regitz falla cuando el metileno está activado solo por un carbonilo. Aunque este problema se puede resolver cambiando la base y el reactivo de diazotransferencia, es mejor la activación formando un acilaldehído **21**, previo a la transferencia. Esta técnica conocida como diazotransferencia desformilante de Regitz ha tenido gran aplicación desde su introducción en 1967⁹ y consiste en una condensación de Claisen de la cetona con formiato de etilo. El grupo formilo introducido activa fuertemente al sustrato, que es liberado luego de la reacción para formar la diazocetona **22** (Esquema 8).



Esquema 8 Diazotransferencia desformilante

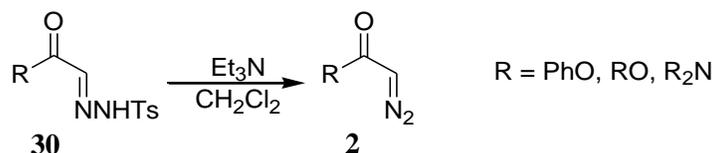
Doyle y colaboradores¹³ introdujeron en 1985 el uso de trifluoroacetato de trifluoroetilo para el mismo propósito. También es posible la activación de la cetona por benzoilación y acilación con oxalato de dietilo. Taber y colaboradores¹⁴ desarrollaron un método para la construcción regioselectiva de diazocetonas no simétricas (**24** y **25**) partiendo de benzoilacetona **23** (Esquema 9).



Esquema 9 Síntesis de diazocetonas de Taber

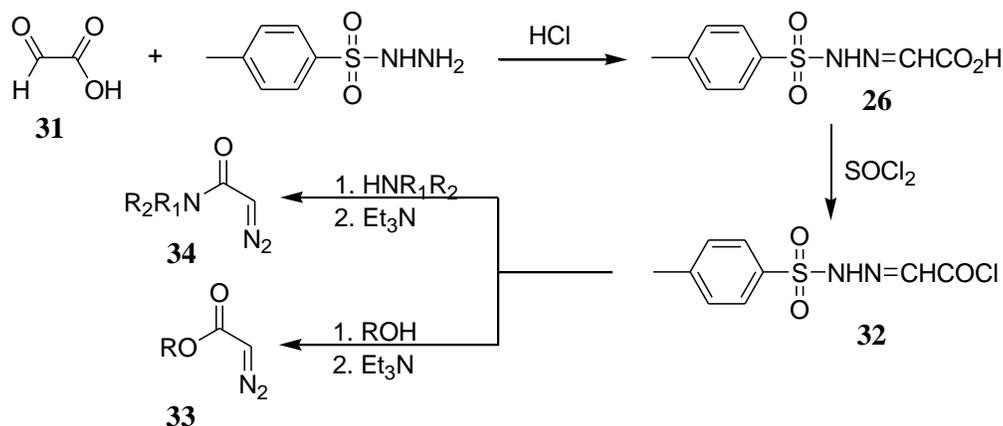
1.1.1.4 REACCIÓN DE BAMFORD-STEVENSON

La reacción de Bamford-Stevens¹⁹ involucra la descomposición de una arilsulfonilhidrazona en presencia de una base para obtener alquenos a través de la formación de un diazoalcano. Cuando se emplean α -carboniltosilhidrazonas (**30**) y bases como metóxido de sodio, Et₃N o piridina, es posible producir la diazoacetona correspondiente (Esquema 13).



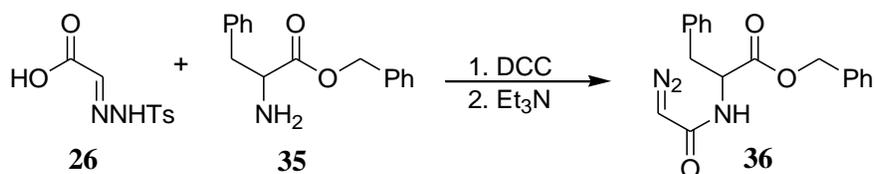
Esquema 13 Reacción de Bamford-Stevens

La ventaja de este método es que se pueden preparar diazoésteres **33** y diazoamidas **34** tal como fue informado por House.²⁰ La tosilhidrazona del ácido glioxílico **26** se hace reaccionar con cloruro de tionilo para dar el cloruro de ácido **32**, que reacciona con alcoholes o aminas en medio básico para dar compuestos diazocarbonílicos (Esquema 14).



Esquema 14 Variante de House

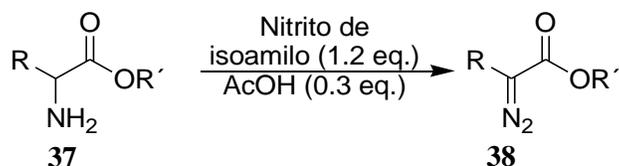
Entre las modificaciones a este método está la utilización de la tosilhidrazona **26** que se acopla con aminas como **35** o alcoholes usando DCC y trietilamina o DMAP, para producir la diazoacetamida **36** y también diazoésteres (Esquema 15).²¹



Esquema 15 Acoplamiento de la tosilhidrazona

1.1.1.5 DIAZOACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS

Esta reacción se lleva cabo con ésteres de aminoácidos (**37**) y nitrito de isoamilo u otros nitritos, junto con pequeñas cantidades de ácido como catalizador. De este protocolo se obtienen diazoésteres (**38**) en buenos rendimientos. Este es el método de elección para la síntesis de diazoacetato de etilo a partir del éster etílico de la glicina y es posible extenderlo a otros ésteres de aminoácidos, como alanina, fenilalanina y lisina (Esquema 16).²²



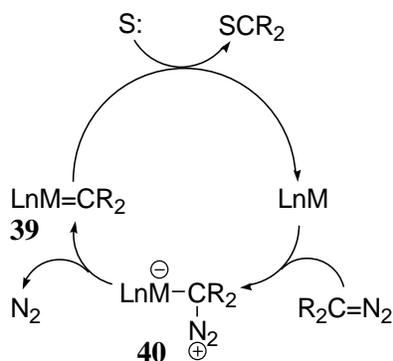
Esquema 16 Reacción general de Diazoación

1.1.2 REACCIONES CATALIZADAS DE DIAZOCARBONILOS

Aunque el descubrimiento de la fragmentación de diazocompuestos catalizada por metales fue casual, el éxito en sus aplicaciones hizo necesario entender su mecanismo de reacción.

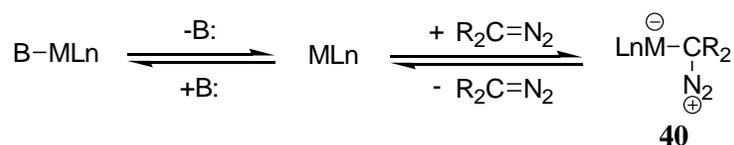
1.1.2.1 MECANISMO DE REACCIÓN

Los complejos de metales de transición que reaccionan como ácidos de Lewis, son los empleados para la fragmentación del grupo diazo y su actividad catalítica dependen de la insaturación coordinativa en el centro metálico. En el mecanismo de reacción generalmente aceptado (Esquema 17), la adición electrofílica causa la pérdida de dinitrógeno y la formación de un carbeno metálico **39**.



Esquema 17. Mecanismo de reacción

El carbeno electrofílico reacciona con un sustrato rico en electrones (S:) para regenerar el complejo catalíticamente activo LnM , completando así el ciclo. La evidencia espectroscópica apunta a la formación del ión diazonio **40**.²³ Debido a la insaturación coordinativa del catalizador, cualquier base de Lewis (B:) puede asociarse con el metal, inhibiendo la descomposición del diazocompuesto (Esquema 18).



Esquema 18 Formación del ión diazonio

La estabilidad de la especie B-MLn determina el grado en que se restringe la fragmentación. Aminas, sulfuros y nitrilos son inhibidores de esta reacción. El benceno y algunos alquenos pueden inhibir también algunos complejos de metales de transición. Los alcanos halogenados como el diclorometano y el 1,2-dicloroetano no pueden coordinarse por lo que son disolventes ideales para la generación y transferencia de carbenos.

La actividad del catalizador depende de la electrofilia del centro metálico y de la estabilidad del diazocompuesto.²³ El orden de reactividad de estos compuestos depende de los grupos funcionales que flanquean al grupo diazo. Los diazoalcanos **41** son muy inestables en comparación con los compuestos α -diazocarbonílicos **42**. Este perfil es de gran utilidad para entender las condiciones de reacción necesarias para generar carbenoides metálicos. Por ejemplo, las reacciones de los diazoacetoacetatos requieren de mayores temperaturas en comparación con las de los diazoacetatos.²³ Los compuestos α -diazocarbonílicos flanqueados por dos grupos carbonilo (**43**) son los más estables de esta serie (Figura 3).

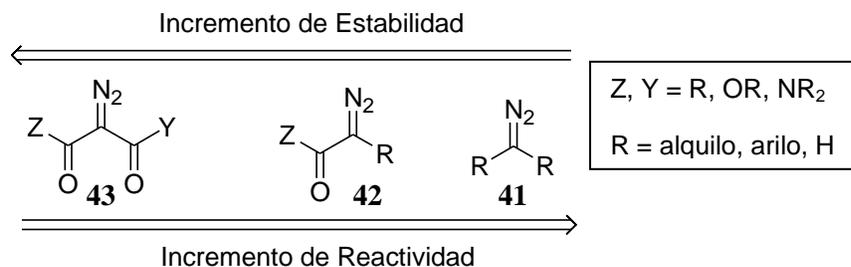
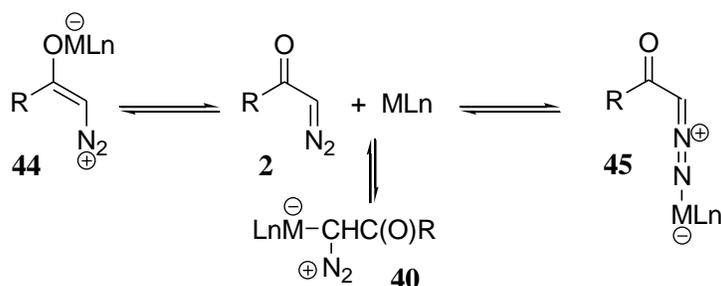


Figura 3 Orden de reactividad de los diazocarbonilos

Aunque los compuestos α -diazocarbonílicos poseen tres sitios básicos en donde el metal puede coordinarse, la coordinación en el carbono que sostiene al grupo diazo (**40**) es la que lleva a cabo la formación del carbeno metálico. Generalmente, la formación de los complejos **44** y **45** es reversible y no tienen consecuencias en el resultado de la reacción (Esquema 19).^{24,25}



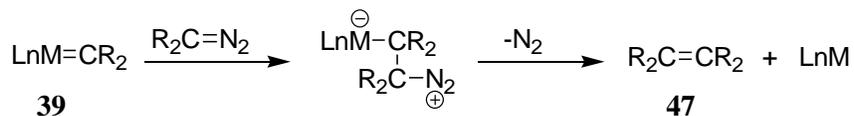
Esquema 19 Coordinación de los comp. α -diazocarbonílicos

Por otro lado, la extrusión de dinitrógeno para formar **39** es irreversible, formando el carbeno metálico, el cual puede ser representado mediante sus dos formas resonantes (Esquema 20), una con el carbeno formal (**39**) y otra en su forma iónica (**46**).



Esquema 20 Formas resonantes del carbeno metálico

Cuando en el medio de reacción no está presente un sustrato rico en electrones, el carbenoide metálico puede ser capturado por otra molécula del diazocompuesto, llevando a la formación del dímero **47** (Esquema 21).²⁶



Esquema 21 Dimerización de los compuestos α -diazocarbonílicos

1.1.2.2 CATALIZADORES

Los metales de transición a elegir deben ser capaces de estabilizar al carbeno al que se enlazan. Los metales que cumplen con esto son los del tercer y cuarto periodo; por esto se utilizan catalizadores de Cu, Rh, Co, Fe, Pd y Ru.

Catalizadores de Cu: Para la descomposición de los compuestos α -diazocarbonílicos inicialmente se emplearon el bronce, sulfato de cobre (II) y cloruro de cobre (I). En la década de los 60's se introdujo el uso del acetilacetato de cobre (II) [Cu(acac)₂], el cual es soluble en disolventes orgánicos. La introducción del triflato de cobre (I) (CuOTf) por Solomon y Kochi llevó a un mejor entendimiento de cómo actúan los catalizadores de cobre en estas reacciones.²⁷ Se estableció que las especies de cobre (I), a diferencia de las de cobre (II), son el catalizador activo. Se ha observado que los diazocompuestos reducen el cloruro de Cu (II) a cloruro de cobre (I). El Cu (I) presenta cuatro sitios de coordinación lo que lo hace muy reactivo a bases de Lewis, por eso los complejos de Cu(II) son más estables. En cuanto a los ligantes, los más empleados son el triflato, acetilacetato, hexafluorofosfato, salicilamidinas,emicorrinas quirales, entre otros.²³

Catalizadores de Rh: Los catalizadores de rodio(II) son los más efectivos y versátiles para la descomposición de diazocompuestos. La amplia variedad en sus ligantes carboxilatos o carboxamidas, provee un alto grado de control de la reactividad y selectividad, lo cual no es posible con catalizadores de Cu ó Pd. Estos complejos fueron preparados y caracterizados desde los 60's, el primero fue el tetracetato de rodio(II) utilizado por Teyssie en 1973,²⁸ que debido a su estabilidad en el aire se convirtió en uno de los catalizadores más empleados. Tiene una simetría D_{4h} con cuatro ligantes acetato de puente y un sitio de coordinación vacante en cada átomo metálico (**48**). El arreglo geométrico de cada rodio es parecido a un círculo cuya circunferencia es rica en electrones y su centro es electrodeficiente (**49**). Los ligantes acetato han sido remplazados por una gran variedad de carboxilatos que modifican tanto las propiedades físicas como químicas del catalizador; por ejemplo: tetraoctanoato, tetra(trifenilacetato), tetra(*p*-tolilbenzoato), etc. Los carboxamidatos de dirodio(II) tienen como estructura base al Rh₂(acam)₄ **50** (Figura 4).

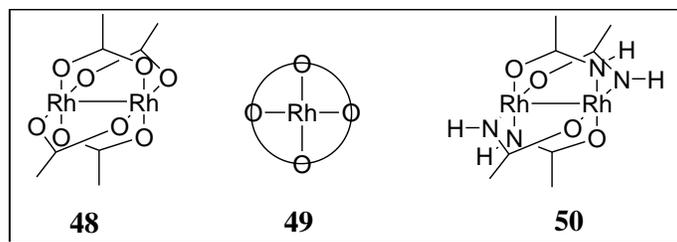


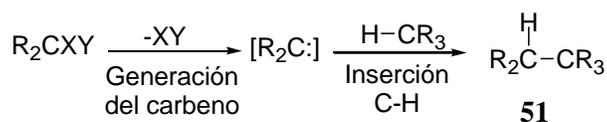
Figura 4 Catalizadores de rodio

Bear y Bernal encontraron una selectividad estructural inusual con dos oxígenos y dos nitrógenos enlazados a cada rodio de manera *cis*-2,2.²⁹ La aplicación práctica de estos catalizadores fue posible gracias al desarrollo de métodos convenientes para su preparación a partir de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.³⁰ De esta manera, se ha preparado el tetracetamidato y el tetracaprolactamato, que son altamente solubles. Además de catalizadores quirales con ligantes basados en la 2-oxopirrolidona, 2-oxazolidinona y la 2-azetidiona.²³

Otros catalizadores: En las reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos se han utilizado complejos de cobalto; como el $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, $\text{Co}(\text{O}(\text{O})\text{CPh})$, complejos bidentados de bis(dioximato)cobalto (II), algunas porfirinas de bromocobalto (III) y el bis(α -camforquinonadioximato) de cobalto(II) reportado por Nakamura que tiene un elevado nivel de enantiocontrol en reacciones de ciclopropanación.³¹ Para los de paladio están las sales de Pd (II) como PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$ ^{32,33} y algunos clusters. Recientemente, se ha visto que los complejos de rutenio son también efectivos, como el complejo de bisacetónitrilo $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OAc})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ de Maas³⁴ en ciclopropanaciones. Además se han utilizado complejos de dirutenio(II) análogos a los de Rh como el $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OAc})_2$.

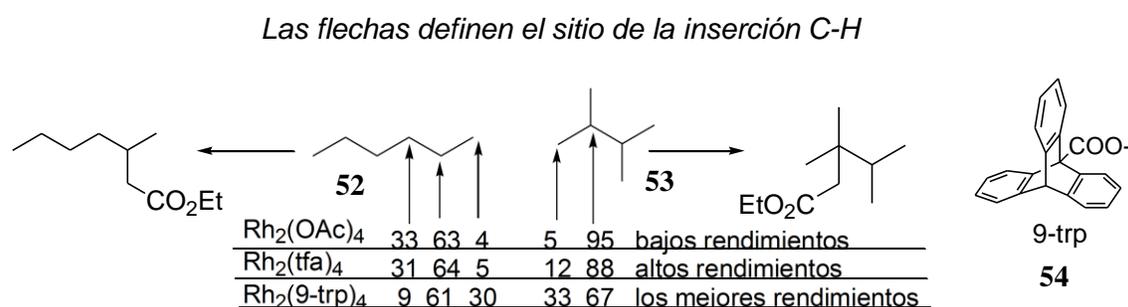
1.1.2.3 INSERCIONES C-H

Desde las primeras observaciones hace medio siglo,³⁵ la inserción de carbenos en un enlace carbono-hidrógeno ha llamado poderosamente la atención debido a su alto potencial sintético en la construcción de nuevos enlaces carbono-carbono (**51**) (Esquema 22).

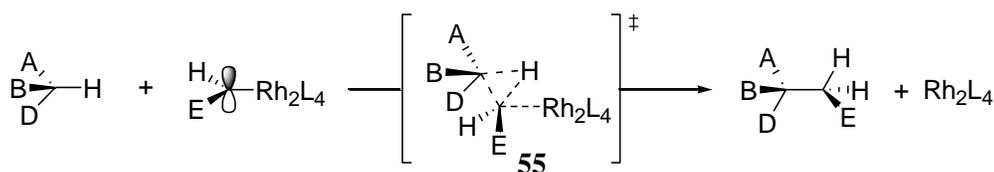


Esquema 22 Inserción de carbenos en un enlace C-H

Inicialmente los carbenos generados térmica o fotolíticamente fueron considerados especies muy reactivas y sin ninguna selectividad. Solo se distinguió al carbeno “no selectivo” $:CH_2$ de los “poco selectivos” $:CCl_2$ y $:CClC_6H_5$. De hecho, son pocas las reacciones que mostraron un potencial importante para aplicarse en síntesis. El gran salto que condujo a las inserciones C-H a una aplicación viable, fue el reporte de Teysse³⁶ sobre reacciones de inserción intermoleculares de diazoacetato de etilo con varios alcanos (**52** y **53**) y catalizadas por carboxilatos de dirodio(II) (Esquema 23). A pesar de la limitada selectividad observada, los resultados mostraron una clara influencia del ligante en el catalizador sobre la regioselectividad. Con el acetato de dirodio (II) se observaron bajos rendimientos y la inserción fue preferentemente sobre el átomo de carbono más sustituido; en cambio, los carboxilatos trifluoroacetilo (tfa) y 9-trp (**54**) dieron una regioselectividad más pobre, pero los rendimientos fueron más altos.³⁶



Wenkert³⁷ y Taber³⁸ llevaron a cabo una serie de investigaciones sobre compuestos diazocarbonílicos, demostrando las ventajas sintéticas del tetracetato de dirodio como catalizador. Un estudio teórico reciente, realizado por Nakamura,³⁹ confirmó la propuesta mecanística original de Doyle,⁴⁰ en donde la formación de los enlaces C-C y C-H con el carbono carbénico ocurre al mismo tiempo de la disociación del metal (**55**) (Esquema 24).



Los complejos de dirodio(II) son sin duda los más eficientes para llevar a cabo estos procesos. Sin embargo, estudios más recientes han llevado al diseño de nuevos ligantes y diazocompuestos que permiten el uso de metales de transición más baratos.⁴¹ De los catalizadores que han tenido más éxito están: el triflato de cobre(I), el hexafluorofosfonato de cobre (II), los carboxilatos y carboxamidatos de rodio(II), además del empleo de una gran cantidad de ligantes quirales (Figura 5).

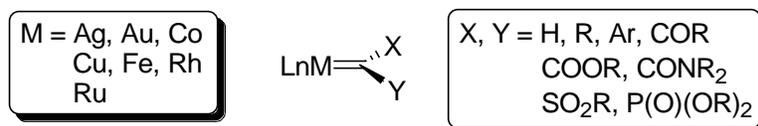
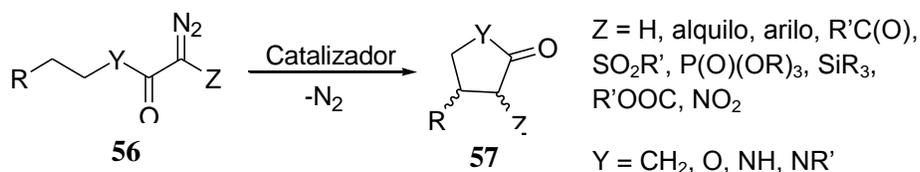


Figura 5 Uso de metales de transición en la formación de carbenos

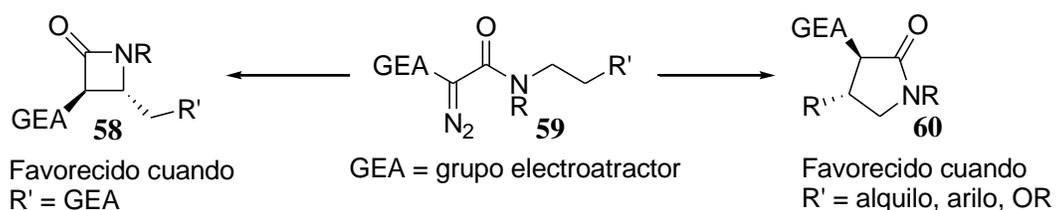
Debido a su facilidad de preparación y estabilidad relativa, los diazoésteres y diazoamidas son los sustratos preferidos para las inserciones C-H.²³ Las primeras aplicaciones exitosas de los diazoésteres en inserciones C-H se llevaron a cabo en reacciones intramoleculares, sobre sistemas geoméricamente rígidos (Esquema 25). En estos experimentos se observó una inserción preferencial en la posición gamma para formar anillos de cinco miembros (**57**) cuando se utilizaron diazoamidas, diazoacetatos, diazosulfonas y diazocetonas con la estructura general **56**.⁴²



Esquema 25 Formación de anillos de cinco miembros

La selectividad en la inserción C-H se ha estudiado de manera sistemática. Los ligantes en el catalizador tienen una influencia significativa permitiendo un cambio completo en la quimioselectividad. En general, la sustitución aromática (inserción C-H aromática) es favorecida sobre la ciclopropanación, que a su vez es favorecida sobre la inserción C-H (sp³) cuando se utilizan carboxilatos de dirodio(II); esto debido a que los grupos carboxilatos son electroattractores.

Cuando se utilizan ligantes más electroattractores como el trifluoroacetato, el carácter electrofílico del carbenoide aumenta, favoreciendo su reactividad frente a sustratos más nucleofílicos.⁴¹ Por el contrario, con ligantes menos electroattractores como las carboxamidas, la selectividad del carbeno metálico es hacia sustratos menos nucleofílicos. La regioselectividad es preferente para la formación de anillos de cinco miembros (**60**) (inserción 1,5-C-H). Sin embargo, se pueden formar β -lactamas (**58**) a partir de diazoacetamidas (**59**) y diazomalonamidas (inserción 1,4-C-H). Cuando existen ambas posibilidades, la inserción C-H en la posición γ es la única que ocurre (Esquema 26).⁴³



Esquema 26 Regioselectividad en la inserción C-H intramolecular

Los factores estéricos y electrónicos influyen en el diastereocontrol, pero los ligantes carboxilato, como el acetato de rodio (II), muestran un diastereocontrol muy bajo. En cambio, los carboxamidatos de rodio como $\text{Rh}_2(4\text{S-MEOX})_4$ **61**, $\text{Rh}_2(5\text{S-MEPY})_4$ **62**, $\text{Rh}_2(4\text{S-MACIM})_4$ **63**, son muy eficientes con diazoésteres (Figura 6).⁴¹

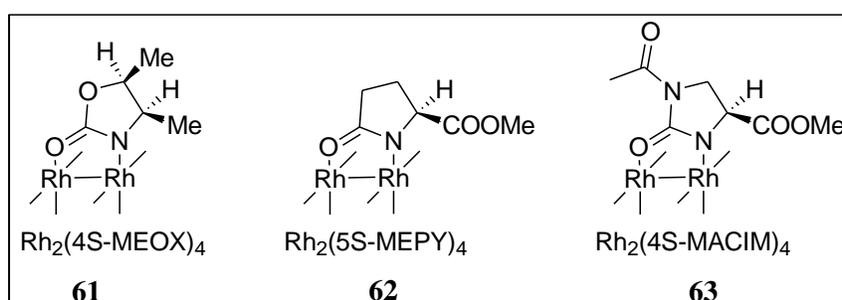
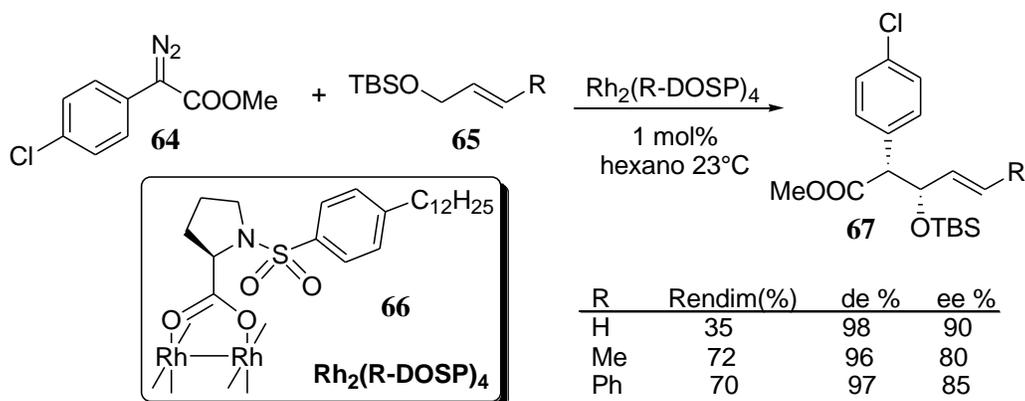


Figura 6 Carboxamidatos de rodio

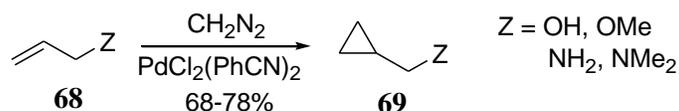
La base para el éxito de las inserciones intermoleculares es el balance entre activación y estabilización del carbeno metálico y esto se logra modulando la contribución de los ligandos del metal y los sustituyentes en el carbeno. El uso de sustratos alílicos *trans* (**65**) da un enantio y diastereocontrol alto cuando se utiliza el catalizador quiral **66** (Esquema 27).⁴⁴



Esquema 27 Enantio y diastereocontrol de las inserciones intermoleculares

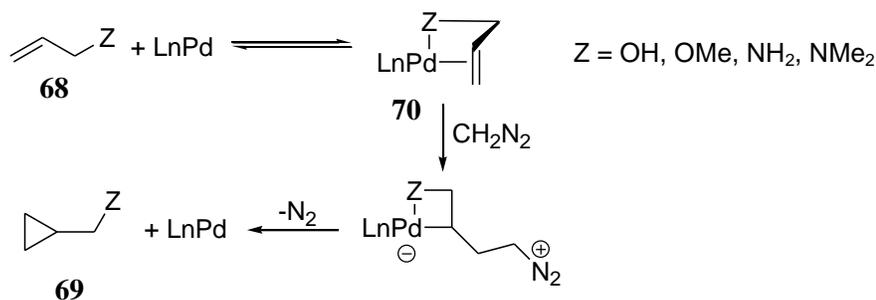
1.1.2.4 CICLOPROPANACIONES

Aunque los orígenes de la ciclopropanación catalizada por metales de transición se remontan a 1906,⁴⁵ esta metodología se desarrolló apropiadamente hasta los años 60's con el advenimiento de catalizadores más eficientes. Los compuestos de Pd(II) son los catalizadores más efectivos para la ciclopropanación con diazometano y se han utilizado con aldehídos, cetonas, amidas y ésteres α - β insaturados. Las alilaminas, éteres de alilo y acetatos de alilo (**68**) solo dan ciclopropanos (**69**) cuando se utiliza $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, sin que ocurra una inserción O-H ó N-H (Esquema 28).⁴⁶



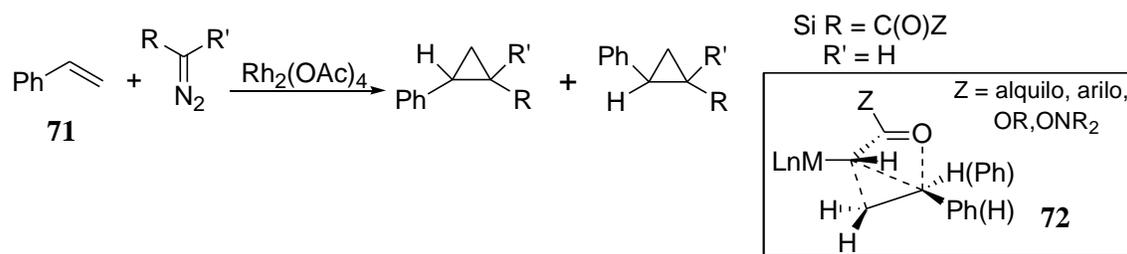
Esquema 28 Ciclopropanación catalizada por metales de transición

Con el uso de acetato de rodio sólo ocurre la formación de iluro y un reordenamiento sigmatrópico [2,3]; sin embargo el átomo de Pd se coordina con el heteroátomo, lo que incrementa su activación sobre el enlace doble C-C (**70**) (Esquema 29).²³



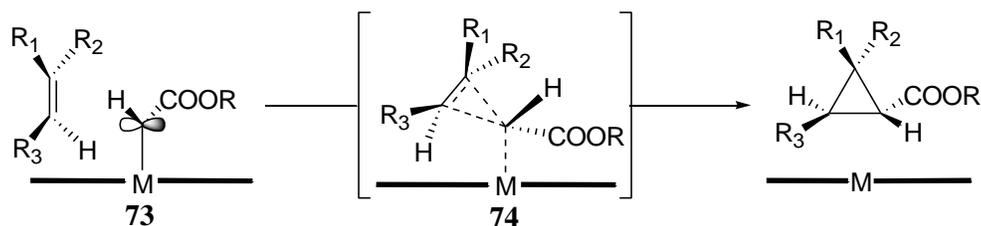
Esquema 29 Mecanismo de la ciclopropanación catalizada por paladio

Se ha observado que la diastereoselectividad puede variar en función de los sustituyentes del carbeno (Esquema 30). Doyle y colaboradores observaron que los diazocarbonilos dan mayor diastereoselectividad puesto que el oxígeno del carbonilo puede estabilizar al centro electrofílico que se forma en el alqueno **71** al reaccionar con el carbeno metálico (**72**).⁴⁷



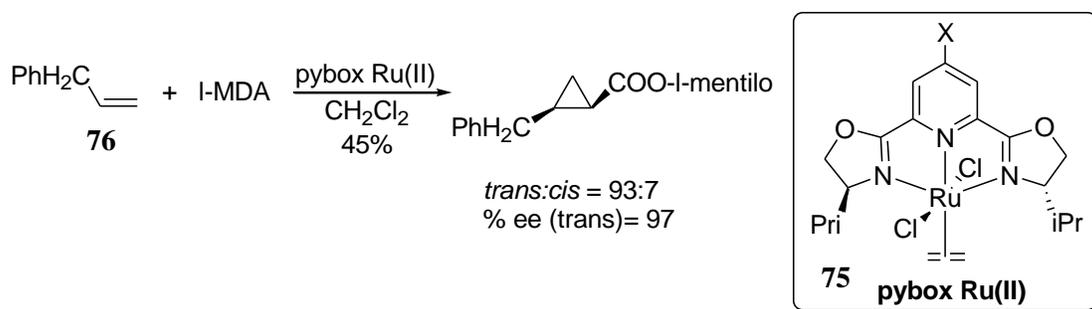
Esquema 30 Diastereoselectividad de la ciclopropanación

La clarificación del mecanismo de ciclopropanación se inició con la propuesta de la adición del carbeno libre y continuó con las observaciones de Doyle⁴⁸ y más recientemente de Kodadek.⁴⁹ En cada una de las propuestas, la orientación de la olefina con respecto al carbeno (**73**), controla la estereoquímica relativa de la reacción. A su vez, los ligantes en el metal forman una barrera (**74**) que controla la orientación (Esquema 31).



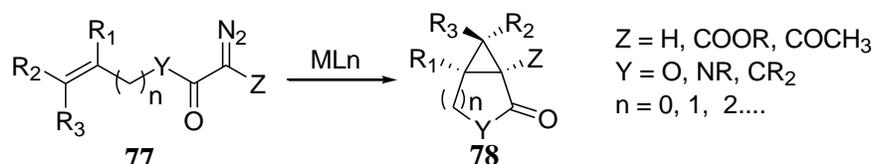
Esquema 31 Mecanismo general de la ciclopropanación

El diastereocontrol es el aspecto de mayor consideración en las ciclopropanaciones intermoleculares. Ni las semicorrinas, salicilamidinas o bis-oxazolininas ofrecen una alta selectividad, excepto cuando se utilizan diazoacetatos voluminosos. Sin embargo, el catalizador quiral pybox de Ru(II) de Nishiyama (**75**) da un diastereocontrol y enantiocontrol elevados en reacciones con alquenos monosustituídos (**76**) (Esquema 32).⁵⁰



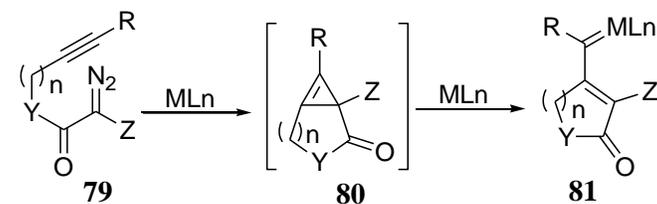
Esquema 32 Enantio y diastereocontrol de la ciclopropanación intermolecular

Desde el primer reporte de una ciclopropanación catalítica intramolecular, realizado por Stork y Ficini en 1961,⁵¹ la variedad de diazocompuestos útiles se ha extendido hasta aquellos sustituidos con grupos vinilo y carbonilos (**77**). Los catalizadores más efectivos son los de Cu(I) y Rh(II), y se prefiere la formación de anillos de cinco miembros (**78**); aunque se ha logrado obtener anillos de hasta 20 miembros (Esquema 33).⁵²



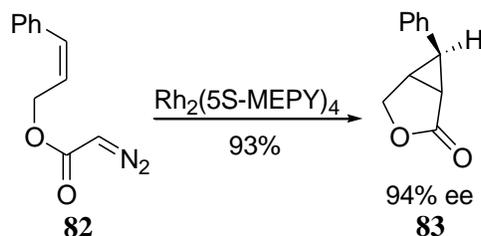
Esquema 33 Ciclopropanación catalítica intramolecular

A diferencia de las ciclopropanaciones intermoleculares, en las intramoleculares la adición del carbeno metálico da sólo un estereoisómero (n = 1, 2, 3). La versatilidad de la metodología se debe a la accesibilidad de los diazocarbonilos y a su estereocontrol inherente. En principio es posible llevar a cabo la ciclopropanación intramolecular a partir de sustratos del tipo **79**. Sin embargo, la tensión anular en el intermediario bicíclico **80** facilita la apertura del anillo formando un carbeno metálico vinílico (**81**) que podría llevar a cabo reacciones intra o intermoleculares subsecuentes (Esquema 34).²³



Esquema 34 Ciclopropanación catalítica intramolecular

Se ha observado que los carboxamidatos quirales de dirodio(II) son los más eficientes en términos de enantioselectividad en diazoacetatos alílicos y homoalílicos. Por ejemplo, el $\text{Rh}_2(5\text{S-MEPY})_4$ se ha utilizado para la obtención de lactonas bicíclicas con más del 90 % de exceso enantiomérico. Los diazoacetatos homoalílicos (**82**) dan rendimientos altos con el mismo catalizador, pero con un menor enantiocontrol de **83** (Esquema 35).⁵³

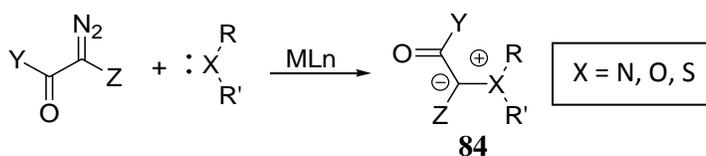


Esquema 35 Enantioselectividad en la ciclopropanación catalítica intramolecular

1.1.2.5 FORMACIÓN DE ILUROS

Los iluros son especies en donde un heteroátomo cargado positivamente está unido a un átomo de carbono, con un par electrónico sin compartir (cargado negativamente). Este tipo de intermediarios ha encontrado una amplia utilidad sintética. El principal método para su obtención es la desprotonación de especies con un heteroátomo positivo (sales onio).⁵⁴ Una alternativa muy práctica es la reacción entre un carbeno y un par de electrones sin compartir de un heteroátomo (base de Lewis) sin carga.⁵⁵

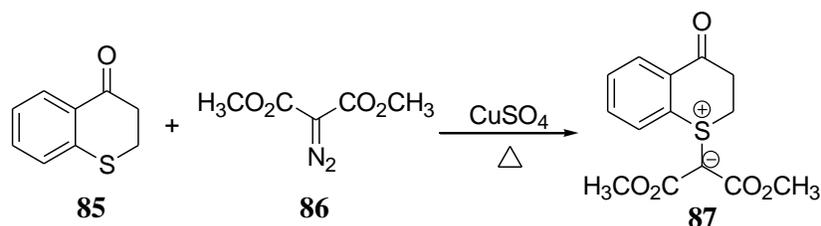
Las especies nucleofílicas que pueden atrapar carbenos son: aminas, éteres, tioéteres, halogenuros, carbonilos, entre otros. Los carbenoides derivados de diazocarbonilos son electrofílicos y reaccionan con heteroátomos para formar iluros (**84**) (Esquema 36).²³



Esquema 36 Formación de iluros a partir de diazocarbonilos

ILUROS DE SULFONIO: Los iluros de sulfonio han sido objeto de una extensa investigación debido a la facilidad en su preparación y a su capacidad para experimentar reordenamientos novedosos.

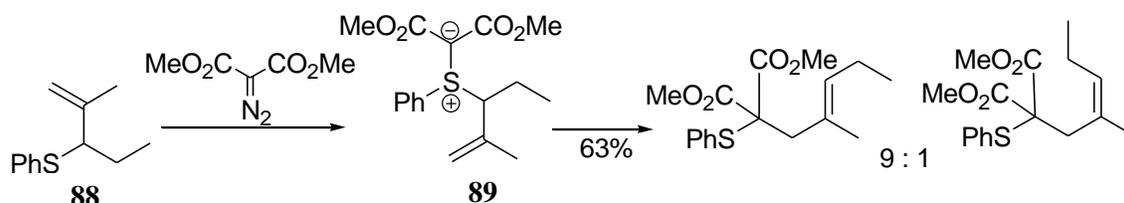
Incluso existe evidencia de su participación en procesos bioquímicos. Se han utilizado en la síntesis de antibióticos a base de β -lactamas, alcaloides de pirrolizidina y otros productos naturales. Se pueden preparar por desprotonación de sales de sulfonio, pero su obtención a partir de un carbeno y un sulfuro cíclico (**85**) o acíclico es un método más eficiente. Ando utilizó carbenos con grupos altamente electroattractores (**86**), los cuales pueden estabilizar al iluro.⁵⁶ Estos iluros se pueden preparar, aislar y caracterizar sin problemas debido a los efectos estabilizadores de los orbitales d en el azufre (**87**) (Esquema 37).



Esquema 37 Formación de iluros de sulfonio

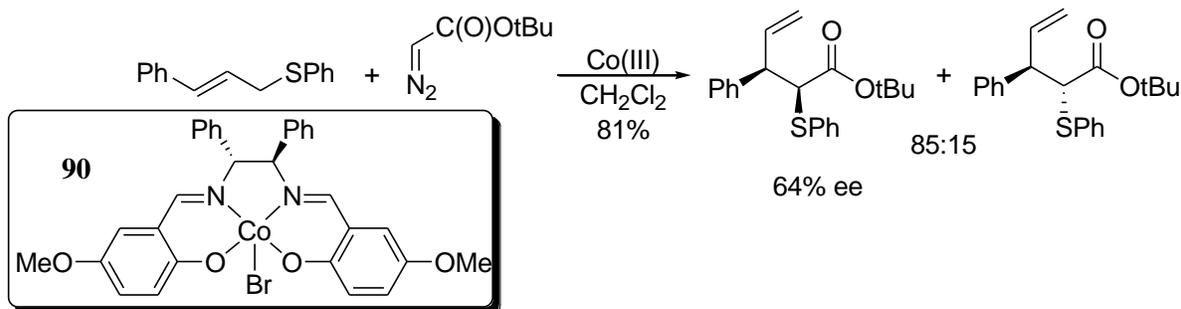
Porter⁵⁷ y colaboradores introdujeron el uso del tetracetato de rodio en la reacción entre tiofeno y diazomalonato de dimetilo. Los iluros obtenidos de esta forma, dan altos rendimientos, no requieren purificación y son intermediarios ideales para transformaciones posteriores. También es posible obtener iluros de sulfonio cíclicos a través de un ataque intramolecular del sulfuro. De esta forma se han obtenido ciclos de 4, 5, 6 y 7 miembros.

Los iluros con grupos alilo generalmente experimentan reordenamientos sigmatrópicos [2,3]. Estas reacciones proceden con inversión alílica completa. El iluro **89** proveniente de la reacción entre un sulfuro alílico **88** y un carbeno de Cu, se ha utilizado en la síntesis de olefinas trisustituídas con un alto nivel de estereoselectividad del alqueno *E* sobre el *Z* (Esquema 38).²³



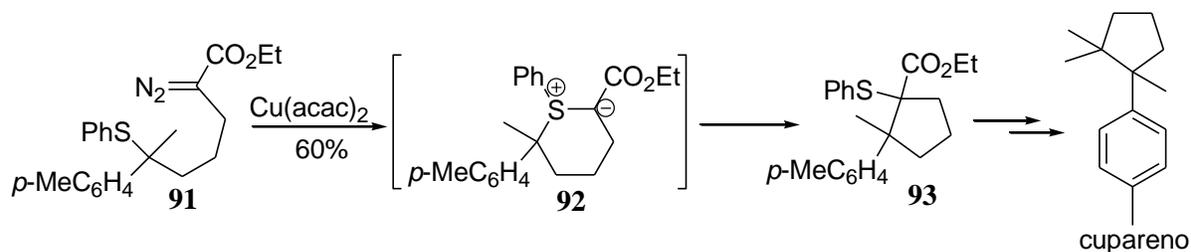
Esquema 38 Síntesis de olefinas trisustituídas mediante iluros de sulfonio

Las reacciones asimétricas de carbenos metálicos con heteroátomos también han sido estudiadas. Uemura⁵⁸ usó catalizadores quirales de bis-oxazolina de cobre(I) y Rh₂(5S-MEPY)₄. Por su parte, Katsuki⁵⁹ utilizó un catalizador quiral de Salen de cobalto(III) **90** con diazoacetato de *t*-butilo logrando un alto diastereocontrol (Esquema 39).



Esquema 39 Diastereocontrol en una reacción entre un carbeno metálico y un sulfuro

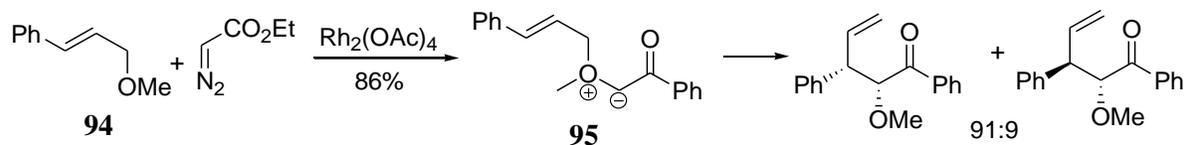
A pesar de que la inserción [1,2] (Transposición de Stevens se ha definido como una transformación estereoelectrónicamente desfavorecida, la formación de iluros de sulfonio cíclicos es común cuando se utilizan catalizadores de cobre. La presencia de grupos con buena aptitud migratoria como bencilos favorece esta reacción. El sesquiterpeno cupareno fue sintetizado mediante una secuencia de reacción cuyo paso clave fue la formación de un enlace C-C en posición bencílica del iluro **92** y su reordenamiento para dar **93**.⁶⁰



Esquema 40 Síntesis del cupareno

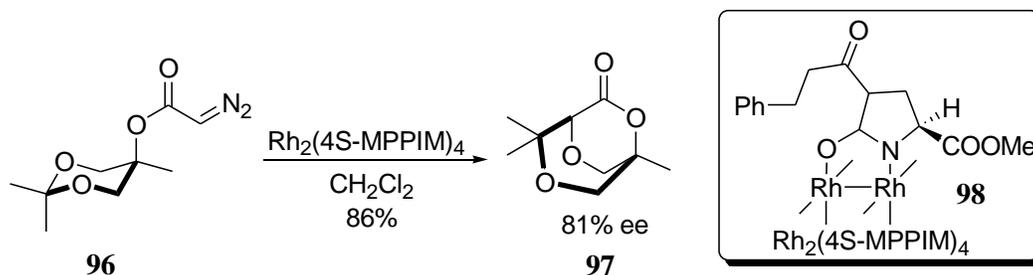
ILUROS DE OXONIO: Los primeros estudios sobre reacciones entre compuestos α -diazocarbonílicos y éteres no consideraban de utilidad la formación del iluro de oxonio, pues son muy inestables a diferencia de los de sulfonio. Sin embargo, los carboxilatos de dirodio y los análogos de cobre se han convertido en un sistema catalítico muy eficiente para la generación de iluros de oxonio estabilizados, permitiendo además transposiciones

[2,3] y de Stevens. Doyle encontró que el acetato de dirodio(II) es efectivo para la generación intermolecular del iluro de oxonio alílico **94** a partir del alil éter **95** (Esquema 41).⁶¹



Esquema 4 Generación intermolecular y reacción del iluro de oxonio alílico

La fragmentación asimétrica para formar un iluro de oxonio y posterior reordenamiento [2,3] se describió por McKerverey y McCann.⁶² Estos investigadores utilizaron un catalizador quiral de dirodio, derivado de *N*-ftaloil-(*S*)-tert-leucina, el cual proporcionó un enantiocontrol más alto que los carboxilatos. Doyle por su parte usó diazoacetatos simétricos de 1,3-dioxan-5-ilo (**96**) y el catalizador quiral **98**, en donde la asociación diastereotópica del carbeno metálico a uno de los dos oxígenos del sustrato es la fuente del enantiocontrol (Esquema 42).⁶³



Esquema 42 Enantiocontrol de la formación de un iluro de oxonio y posterior reordenamiento [2,3]

ILUROS DE CARBONILO: Los iluros de carbonilo son intermediarios dipolares muy versátiles y participan en gran variedad de reacciones. Cálculos *ab initio* del O-metiluro del formaldehído mostraron que las longitudes de los enlaces C-O son iguales y que tienen una resonancia de tipo alilo (**99**). Existen pocos iluros de carbonilo estables como **100**, que es un sólido cristalino con enlaces C-O anormalmente desiguales.

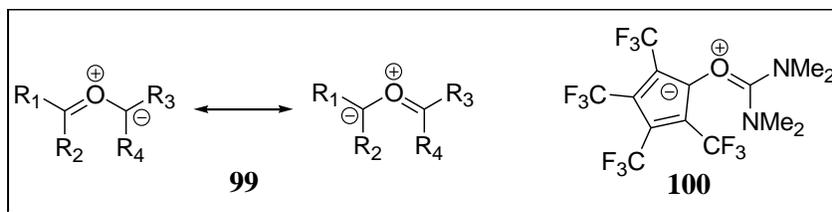
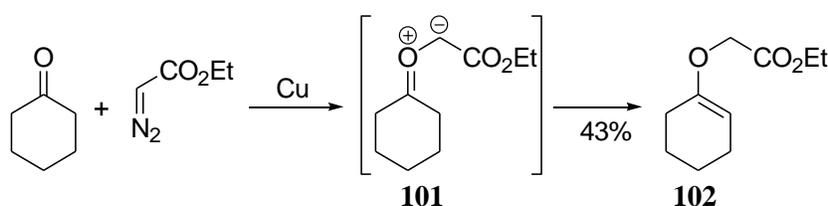


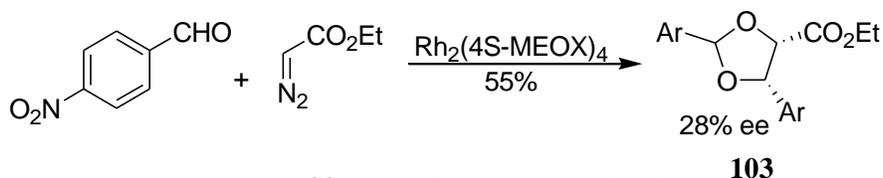
Figura 7 Formación de iluros de carbonilo

Los primeros ejemplos de la formación de iluros de carbonilo en reacciones catalíticas de diazocompuestos revelaron que en la ausencia de dipolarófilos, ocurría una transferencia de protón intramolecular en el iluro **101** para formar el éter de enol **102** (Esquema 43).⁶⁴



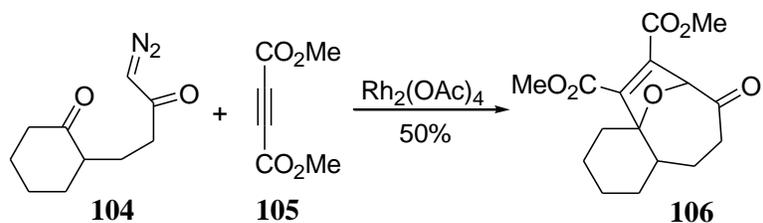
Esquema 43 Formación de un éter de enol

La principal reacción de estos iluros es la cicloadición 1,3 dipolar, la cual ha llamado la atención por su capacidad para la construcción de policiclos complejos. Solo hasta muy recientemente se ha descrito una inducción asimétrica en este tipo de reacciones.²³ Doyle ha obtenido resultados prometedores en la reacción de *p*-nitrobenzaldehído con diazoacetato de etilo, que forma cuatro diastereómeros del 1,3-dioxolano (Esquema 44), utilizando $\text{Rh}_2(4\text{S-MEOX})_4$. El principal producto fue el 1,3 dioxolano *cis* (55%) **103** y con 28% ee.⁶⁵



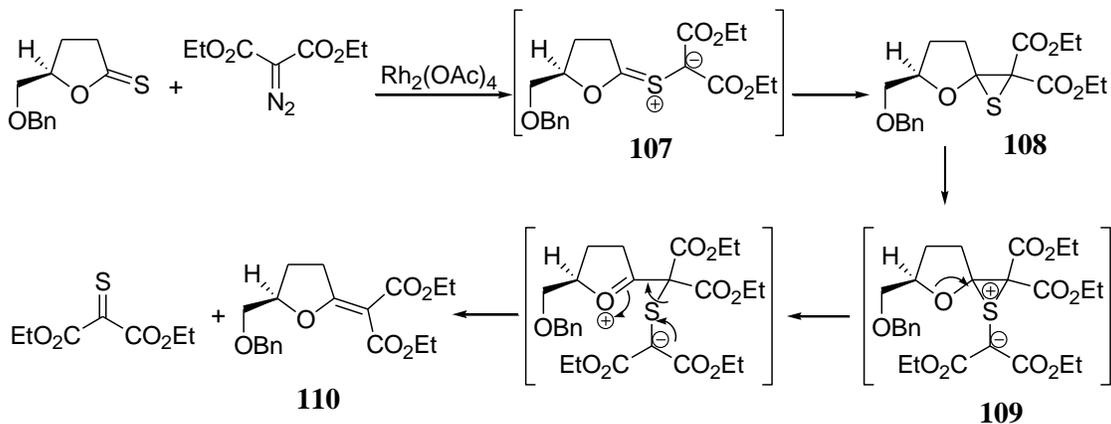
Esquema 44 Formación de un 1,3-dioxolano

La formación intramolecular de iluros de carbonilo ha probado ser una metodología muy versátil para la construcción de moléculas altamente funcionalizadas. El iluro generado de la descomposición catalizada de **104**, fue atrapado por el dipolarófilo **105** para dar el triciclo **106** (Esquema 45).⁶⁶



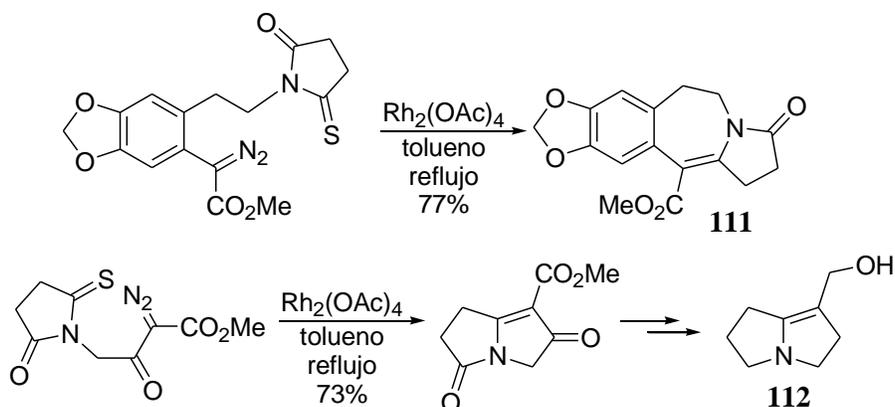
Esquema 45 Reacción de un iluro de carbonilo con un alquino

ILUROS DE TIOCARBONILO: Los iluros de tiocarbonilo son objeto de mucho interés debido a su potencial en la formación de episulfuros y de nuevos sistemas heterocíclicos. Solo recientemente se han utilizado catalizadores para su generación, debido a la posibilidad de coordinación del átomo de azufre con el metal inhibiendo la diazodescomposición.²³ No obstante, los catalizadores de Rh(II) han resultado ser muy efectivos para este propósito. Tanako⁶⁷ describió la formación intermolecular del iluro de tiocarbonilo **107** (Esquema 46) como intermediario en la formación del episulfuro **108**. Un exceso del carbeno metálico favoreció la formación de un iluro de sulfonio **109** que se transforma en el producto insaturado **110** mediante un reordenamiento.



Esquema 46 Formación intermolecular de iluros de tiocarbonilo

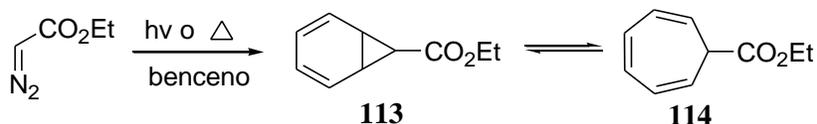
Se ha observado que los iluros de tiocarbonilo cíclicos obtenidos de esta manera forman episulfuros, que al perder azufre producen olefinas. Esta estrategia ha sido muy útil por ejemplo, en la síntesis de benzazepinas (**111**) y la supinidina **112** (Esquema 47).⁶⁸



Esquema 47 Síntesis de una benzazepina y la supinidina

1.1.2.6. REACCIONES CON COMPUESTOS AROMÁTICOS

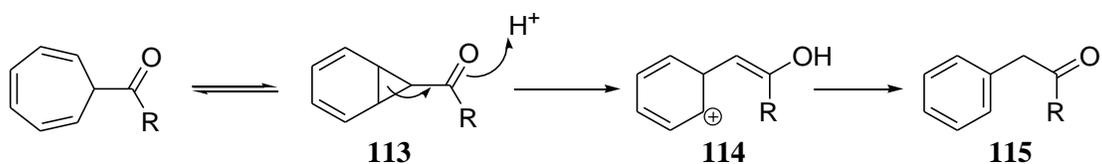
Desde 1885 Büchner⁶⁹ describió la descomposición térmica de diazoacetato de etilo en benceno. Posteriormente se confirmaría la formación de un cicloheptatrieno. La interpretación contemporánea de esta reacción sugiere que ocurre la formación del norcanadieno **113** inestable que rápidamente se tautomeriza al producto **114** (Esquema 48).



Esquema 48 Descomposición de diazoacetato de etilo en benceno

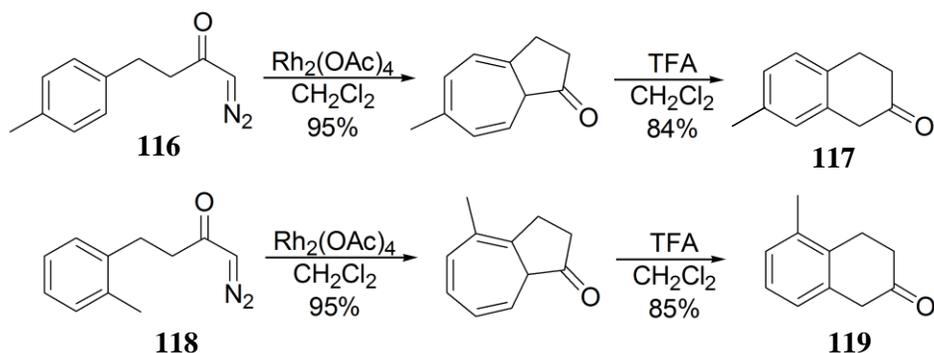
La aplicación de esta reacción para sistemas aromáticos bi y tricíclicos abrieron nuevas rutas para la preparación de sistemas cicloheptatriénicos, los cuales a través de secuencias de descarboxilación-deshidrogenación producen finalmente azulenos. En 1980, Teysie⁷⁰ extendió el uso de catalizadores de Rh(II) a esta reacción, observando una mayor eficiencia y selectividad en comparación con las condiciones térmicas.

Mecánicamente, el paso de aromatización da validez a la forma tautomérica de norcaradieno (**113**). La protonación del carbonilo permite la apertura del anillo de ciclopropano por la tautomería ceto-enol **114** y finalmente la rearomatización para formar **115** (Esquema 49).



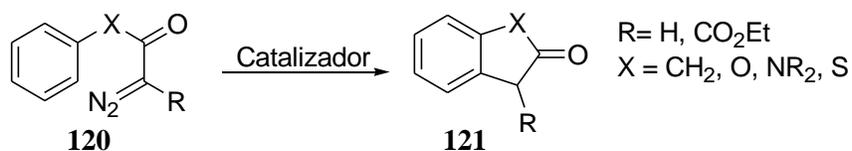
Esquema 49 Mecanismo de rearomatización del cicloheptatrieno

Un aspecto importante en la reacción de Büchner es el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático del precursor, lo cual fue observado por McKervy.⁷¹ La sustitución en posición *para* en **116**, permite obtener excelentes rendimientos de la tetralona **117**. Pero un sustituyente en *orto* (**118**) permite dirigir la ciclación que forma **119** (Esquema 50).



Esquema 50 Efecto de los sustituyentes en el anillo aromático

Estos procesos pueden verse como una inserción C-H, aunque mecanísticamente se clasifican como una sustitución electrofílica aromática. La mayoría de estas reacciones son con núcleos de benceno fusionados con un carbociclo (**120**) o heterociclo de cinco miembros (**121**) (Esquema 51).

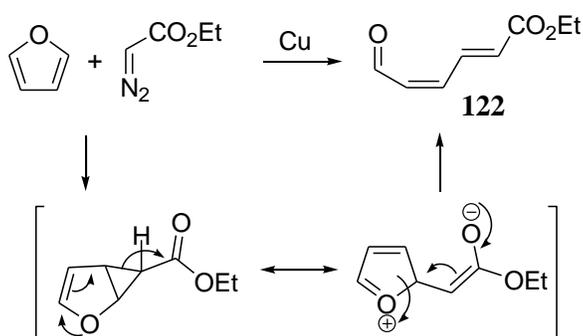


Esquema 51 Sustitución electrofílica aromática intramolecular

1.1.2.7 CICLOADICIONES Y SUSTITUCIONES CON HETEROCICLOS

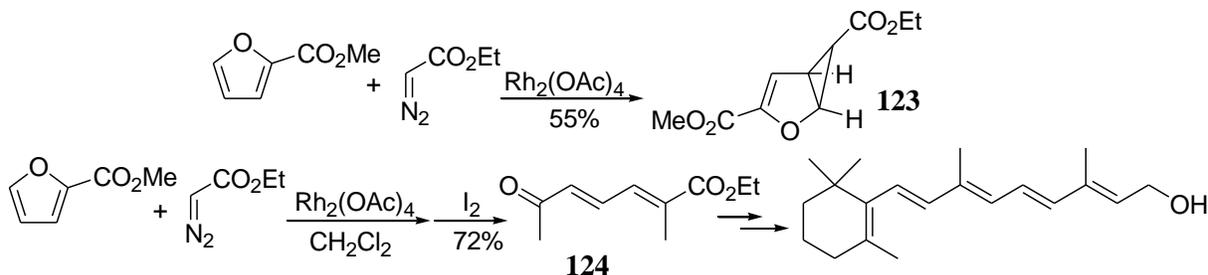
A diferencia de las reacciones con sustratos bencenoides, los ciclopropanos intermediarios tienden a dar productos de apertura de anillo, que son más estables.

Furanos: Novac y Sorm⁷² fueron los primeros en reportar una reacción entre furano y diazoacetato de etilo catalizada por cobre. El principal producto no fue el ciclopropano que esperaban si no el dieno *Z, E* **122**, que se presume fue formado a través de éste, vía una apertura inducida por el oxígeno del furano (Esquema 52). Sin embargo, se sabe que este dieno puede ser isomerizado *in situ* al *E, E*, lo cual hace de esta reacción de mayor utilidad.



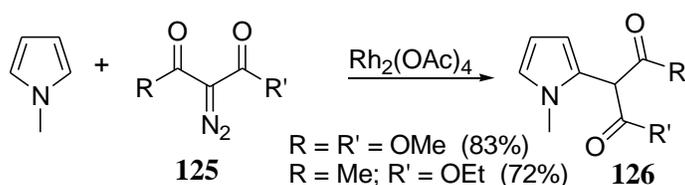
Esquema 52 Reacción entre furano y diazoacetato de etilo

Los sustituyentes electroattractores en el furano no inhiben la cicloadición, pero si tienden a evitar la apertura del aducto ciclopropano (**123**). Esta metodología ha encontrado gran aceptación en la síntesis de compuestos poliolefinícos (**124**), incluso se prevé su utilización en la síntesis de caroteno, retinol y corticocina (Esquema 53).⁷³



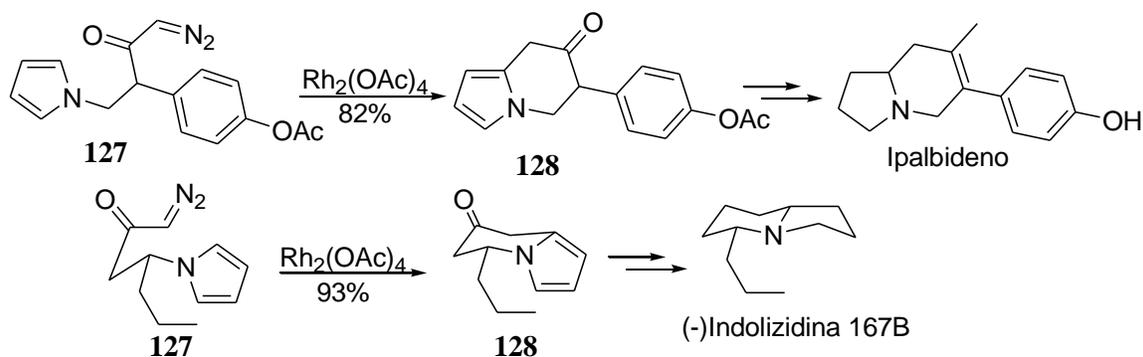
Esquema 53 Síntesis de ciclopropanos y compuestos poliolefinícos

Pirroles: El pirrol y sus derivados exhiben un amplio rango de reactividad con los diazocarbonilos. A diferencia de los furanos, el pirrol y sus análogos *N*-alquilados favorecen la alquilación en el anillo, en lugar de la ciclopropanación. De hecho las reacciones de diazoacetato de etilo catalizadas por cobre con pirroles, son un método eficiente para la síntesis de ésteres pirrol-2-acéticos. La sustitución en la posición 2 es la preferida aunque no la exclusiva; por ejemplo la reacción entre *N*-metilpirrol y diazoacetato de etilo da productos sustituidos en las posiciones 2 y 3 en una proporción de 10:1. Maryanoff estudió esta reacción con diazomalonato de dietilo y 2-diazoacetato de etilo (**125**), utilizando acetato de dirodio(II) y observó una preferencia por la formación de los aductos (**126**) sustituidos en C-2 (Esquema 54).⁷⁴



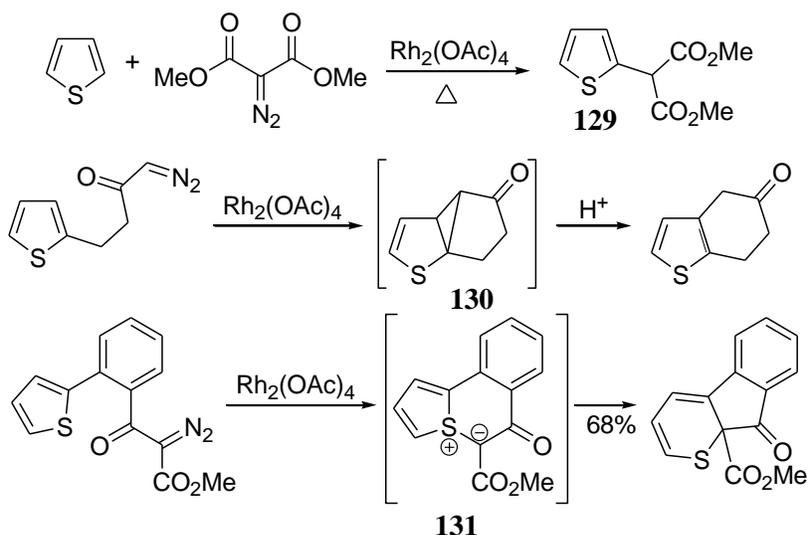
Esquema 54 Reacción entre *N*-metilpirrol y diazoacetato de etilo

La versión intramolecular de esta reacción de alquilación fue explorada por Jefford⁷⁵ en una ruta muy eficiente para obtener análogos de las indolizinas. Fue el primero en mostrar que los *N*-alquilpirroles con un diazocarbonilo (**127**) generan las correspondientes pirrolizononas (**128**). Adicionalmente aplicó esta metodología en la síntesis de la ipalbidina e indolizidina 167B (Esquema 55).



Esquema 55 Síntesis de la ipalbidina e indolizidina 167B

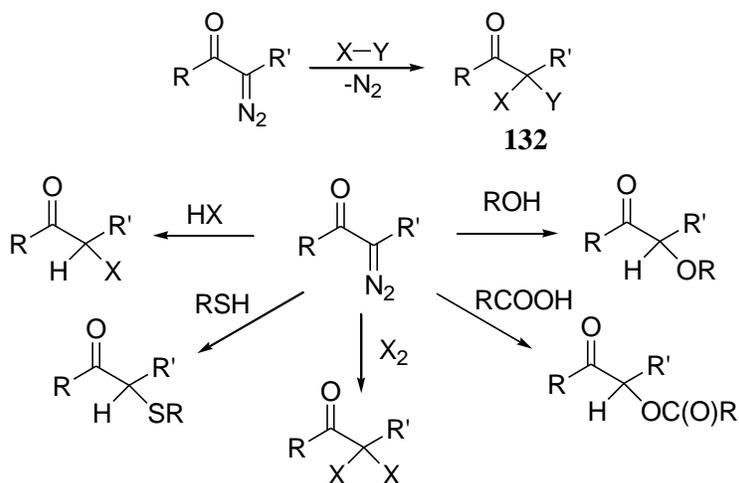
Tiofenos: En general tres procesos son posibles: la inserción C-H (**129**), la ciclopropanación (**130**) y la formación de iluros (**131**). La ruta depende del tipo de diazocarbonilos y de las condiciones de reacción; además, la versión intramolecular es también posible (Esquema 56).²³



Esquema 56 Reacciones catalíticas entre tiofenos y diazocarbonilos

1.1.3 REACCIONES DE DISUSTITUCIÓN EN POSICIÓN α

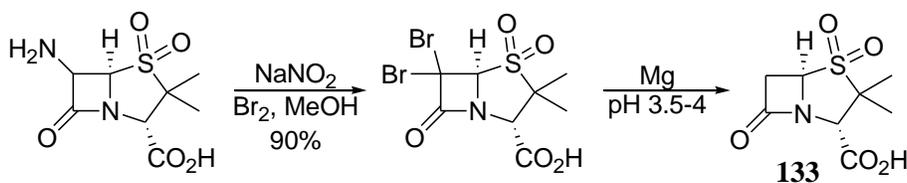
Los compuestos α -diazocarbonílicos experimentan una gran variedad de reacciones de sustitución en las cuales el grupo N_2 es remplazado por dos nuevos sustituyentes (**132**) (Esquema 57).⁷⁶ Solo entran en esta clasificación las reacciones con compuestos X-Y, en donde X y Y son heteroátomos.



Esquema 57 Disustitución en posición α

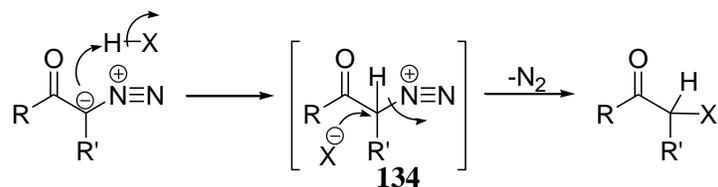
Mecanísticamente existe un amplio rango de procesos, desde el ataque electrofílico sobre el grupo diazo, hasta la formación de carbenos, carbenoides e iluros. Este proceso permite la formación de cetonas mono o difuncionalización.

Halógenos: Aunque estas reacciones no han sido muy empleadas para obtener cetonas halogenadas, han sido vitales en la síntesis de β -lactamas de interés biológico. En ocasiones no es necesario tener el diazocarbonilo, sino que se puede generar *in situ*. Por ejemplo, la secuencia de diazoación/bromación del ácido 6-aminopenicilánico S,S-dióxido, lleva a la formación del correspondiente dibromuro en 90%. A partir de éste se puede obtener la lactama **133** al remover reductivamente ambos halógenos (Esquema 58).⁷⁶



Esquema 58 Síntesis de β -lactamas de interés biológico

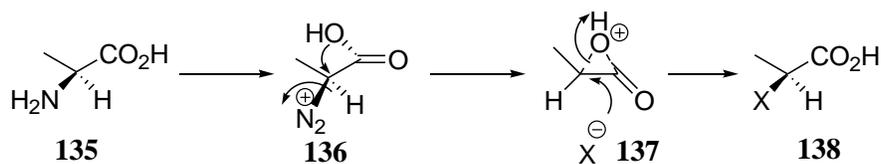
Halogenuros de hidrógeno: Los halogenuros de hidrógeno con excepción del yoduro, reaccionan rápidamente con las diazocetonas para producir α -halocetonas. El mecanismo es probablemente muy similar a la de la sustitución de halógeno. El ataque electrofílico inicial sobre el grupo diazo lleva a la formación del ion diazonio **134** (Esquema 59), a partir del cual el nitrógeno es desplazado por un ión halogenuro en un proceso S_N2 .⁷⁶



Esquema 59 Reacción con halogenuros de hidrógeno

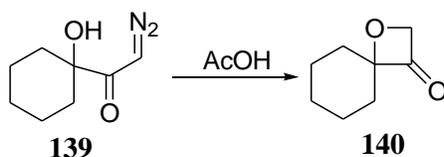
Una alternativa de esta reacción es la deshidratación del diazonio **136**, que a su vez es generado por nitrosación de la L-alanina **135**. Aunque el aspecto estereoquímico de la reacción indica la intervención de un intermediario α -diazocarbonílico neutro, la diazoación y la estereoquímica de la sustitución está suficientemente bien definida para hacer que esta

reacción sea muy útil para obtener α -halogeno (**138**) a partir de aminoácidos naturales (Esquema 60). La investigación de Ingold dejó claro que el ácido carboxílico vecino al grupo diazonio juega un rol esencial en el mecanismo ayudando en la expulsión de nitrógeno. Esto favorece el ataque con retención de configuración del halogenuro (**137**).⁷⁶



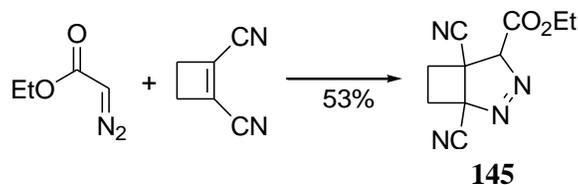
Esquema 60 Mecanismo de la disustitución con halogenuros de hidrógeno

Agua, alcoholes y ácidos carboxílicos: En un principio se utilizaban ácidos de Brønsted y de Lewis. Sin embargo, se ha observado que las sales metálicas también las favorecen y evitan el reordenamiento de Wolff de los diazocarbonilos en presencia de agua, alcoholes y ácidos carboxílicos. Se han estudiado varios aspectos de la versión intramolecular de la inserción O-H, de alcoholes, en sustratos α -diazocarbonílicos. El primer ejemplo fue realizado por Marshall y Walker⁷⁷ quienes llevaron a cabo la ciclación de la diazocetona **139** para formar el oxetano **140** (Esquema 61).



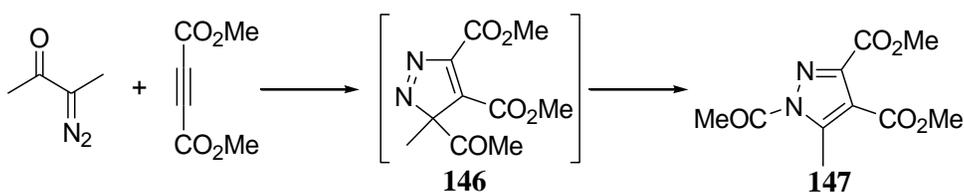
Esquema 61 Inserción de alcoholes intramolecular

Tioles, sulfenilos y disulfuros: Las reacciones de disustitución en posición α sobre diazocarbonilos ofrecen una ruta versátil para introducir sustituyentes con azufre, adyacentes al grupo carbonilo en cetonas y ésteres. Se conocen varias reacciones de este tipo, pero las que involucran cloruros de bencensulfenilo son las que han mostrado tener un gran potencial en síntesis. Por ejemplo, el tratamiento secuencial de una diazocetona con PhSCl y benceno en presencia de cloruro estánico como catalizador, permite obtener la cetona de bencil sulfenilo **141**. La versión intramolecular se utilizó para construir la β -tetralona sulfenilada **142** (Esquema 62).⁷⁶



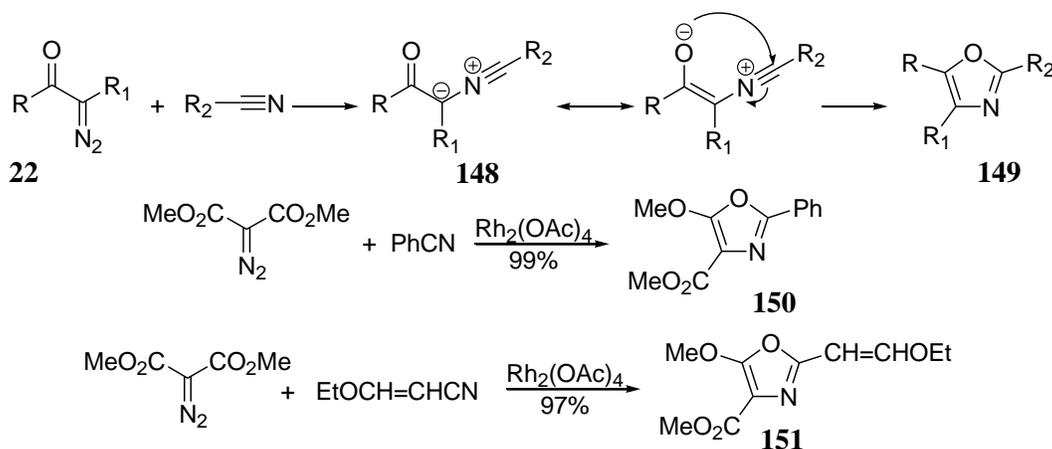
Esquema 64 Reacción entre diazoacetato de etilo y dicianociclobuteno

Las reacciones de cicloadición 1,3 dipolar análogas ocurren con triples enlaces conjugados con grupos carbonilo. La 2-diazo-3-butanona reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo para formar el pirazol inestable **146** que se transpone para formar una pirazol *N*-sustituido **147** mediante una migración [1,5] del grupo acilo al nitrógeno 2 (Esquema 65).⁸¹



Esquema 65 Reacción entre 2-diazo-3-butanona y acetilendicarboxilato de dimetilo

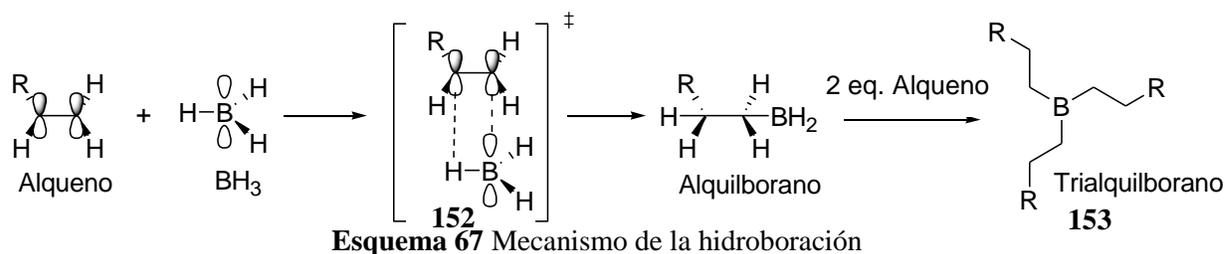
La cicloadición entre diazocarbonilos y nitrilos se ha utilizado para la preparación de oxazoles (**149**) bajo condiciones térmicas, fotoquímicas y asistidas por catalizadores. El mecanismo consiste en la formación de un iluro de nitrilo (**148**), el cual sufre una ciclación 1,5. Helquist y colaboradores han utilizado el acetato de rodio para la construcción de oxazoles (**150** y **151**) a partir de diazoesteres y varios nitrilos (Esquema 66).⁸²



Esquema 66 Cicloadición entre diazocarbonilos y nitrilos

1.2 ORGANOBORANOS

Estos compuestos actúan como ácido de Lewis y son capaces de formar complejos muy estables con bases de Lewis. Uno de los métodos más eficientes para la preparación de organoboranos es la hidroboración, descubierta por Brown y Rao en 1956.⁸³ Esta reacción consiste en la reacción entre un alqueno y borano (BH_3), el cual existe como una mezcla en equilibrio de diborano-borano ($\text{B}_2\text{H}_6/\text{BH}_3$). El mecanismo de hidroboración es concertado, a través de un estado de transición de cuatro centros (**152**). El hidrógeno rompe su enlace con el boro y también el enlace π C-C para formar un enlace C-B al carbono menos sustituido (adición anti-Markovnikoff). Cada molécula de borano puede reaccionar hasta con tres moléculas de alqueno formando un trialquilborano (**153**) (Esquema 67).

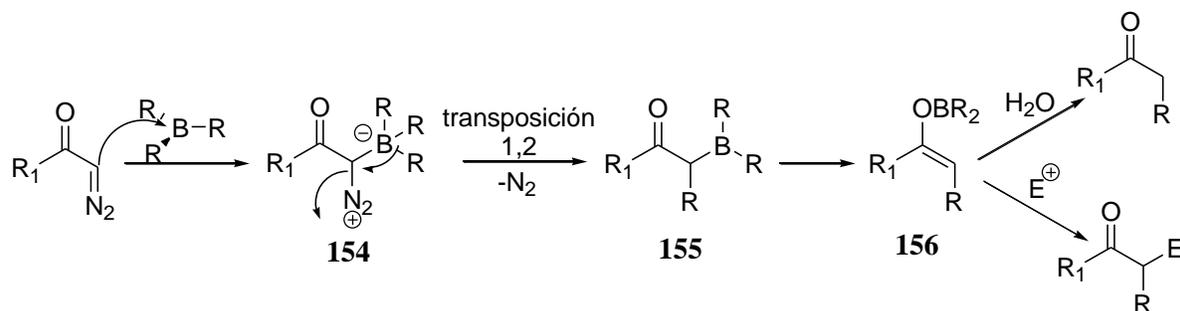


Por otro lado, la reacción de un compuesto de Grignard generado *in situ* con dietileterato de trifluoruro de boro permite también la síntesis de alquilboranos en rendimientos aceptables.^{84,85} Una propiedad común de estos compuestos es que se oxidan lentamente cuando entran en contacto con oxígeno formando radicales peroxilo y se utilizan como iniciadores de reacciones vía radicales libres. En 1985 Brown y Racherla observaron que el uso de ultrasonido permite preparar los organoboranos en corto tiempo.⁸⁶

1.2.1 REACCIONES CON COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

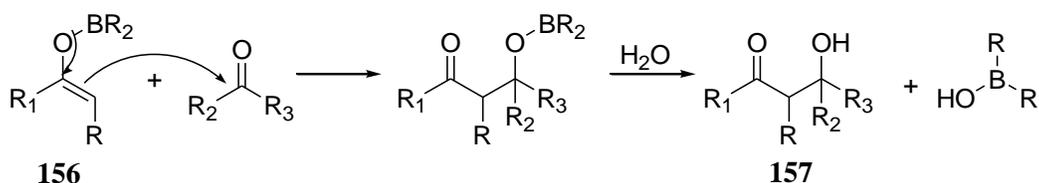
Las reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos y organoboranos para formar un nuevo enlace carbono-carbono fueron descubiertas en 1968 por Hooz y Linke. Estas reacciones fueron utilizadas en la síntesis de cetonas, nitrilos, ésteres, aldehídos, α -alquilcicloalcanonas, ésteres propargílicos y dicetonas simétricas.⁸⁷ En sus primeros trabajos, Brown⁸⁸ además de los más recientes de Wang⁸⁹ y Barluenga,⁹⁰ se proponía que la reacción se inicia por un ataque nucleofílico del carbono unido al grupo diazo sobre el boro, para formar el intermediario **154**.

La transposición 1,2 de uno de los grupos alquilo del boro al átomo de carbono, con extrusión de nitrógeno molecular, genera **155**, el cual se transforma en el enolato de boro **156** (Esquema 68).



Esquema 68 Formación de enolatos de boro

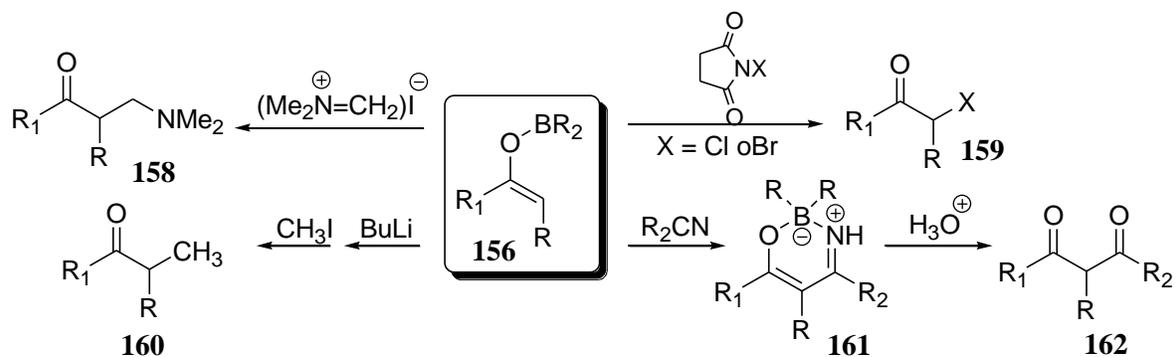
Wojtkowski y Pasto⁹¹ demostraron la formación de **156** como intermediario mediante experimentos de IR y RMN de boro 11; aunque no detectaron el α -cetoborano **155**, establecieron que es un intermediario cinético. Por su parte, el enolato al hidrolizarse propicia la formación de compuestos carbonílicos, sin embargo es capaz de atrapar especies electrofílicas en procesos de utilidad sintética. Los enolatos de boro pueden experimentar un ataque nucleofílico intermolecular cuando se adicionan al medio de reacción diversos electrófilos. Mukaiyama⁹² corroboró la formación del enolato, al atraparlos con aldehídos (**157**), cetonas, nitrilos y formiatos (Esquema 69).



Esquema 69 Reacción de enolatos de boro

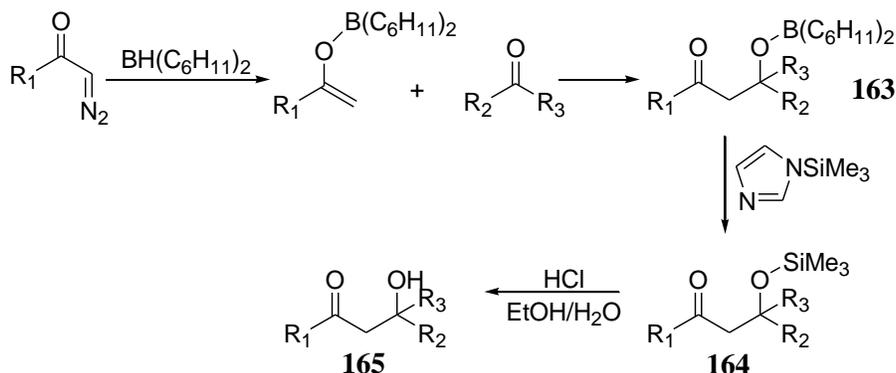
1.2.2 APLICACIONES

En condiciones anhidras el borinato de enol puede llevar a cabo condensaciones con electrófilos como yoduro de dimetiletlenamonio para formar β -aminocetonas (**158**), NBS o NCS para la formación de α -halocetonas (**159**). Su transformación en el correspondiente enolato de litio permite su condensación con yoduro de metilo para dar cetonas dialquiladas (**160**), y también con nitrilos para formar oxoborazinas (**161**) que al hidrolizarse en medio ácido, generan compuestos β -dicarbonílicos (**162**) (Esquema 70).⁹³



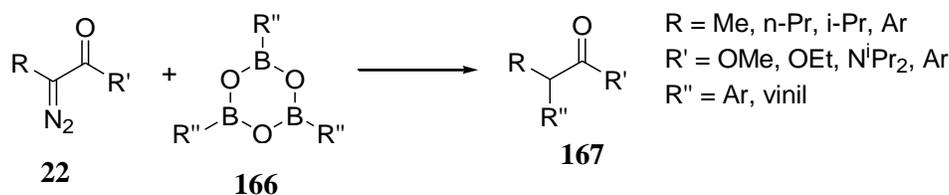
Esquema 70 Aplicaciones de los enolatos de boro

Hooz y colaboradores reportaron que se puede llevar a cabo la condensación aldólica de los borinatos con aldehídos y cetonas. Sin embargo, se observó que el aislamiento del producto **163** fue complicado debido a la formación de productos secundarios. Esto se resolvió utilizando *N*-trimetilsililimidazol para generar trimetilsililenolatos (**164**), que al hidrolizarse dieron los compuestos β -hidroxicarbonílicos (**165**) correspondientes (Esquema 71).⁹⁴



Esquema 71 Condensación aldólica de los borinatos con aldehídos y cetonas

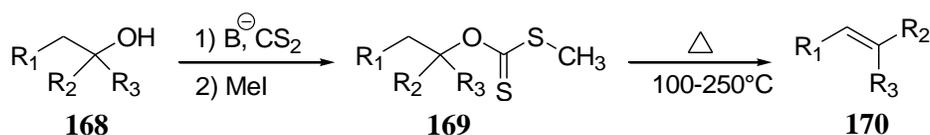
Brown y Midland⁹⁵ observaron que los dialquilcloroboranos dan mejores rendimientos que los trialquilboranos, logrando la migración 1,2 de grupos voluminosos. Sin embargo, esta reacción debe llevarse a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener buenos resultados. Recientemente, Wang y colaboradores describieron la reacción entre compuestos α -diazocarbonílicos y aril o viniloxoborinas **166** para la obtención de compuestos carbonílicos α -arilados o α -vinilados (**167**). La reacción procede por un mecanismo similar y funciona con diazoésteres, diazoamidas y diazocetonas aromáticas (Esquema 72).⁹⁶



Esquema 72 Reacción entre compuestos α -diazocarbonílicos y aril o viniloxoborinas

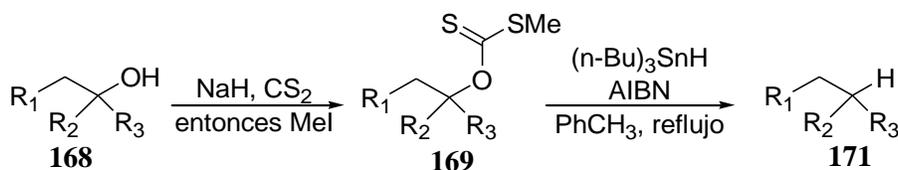
1.3 DITIOCARBONATOS (XANTATOS) Y SU UTILIDAD EN SÍNTESIS

Una de las primeras aplicaciones de los xantatos fue en la formación de olefinas **170** mediante una eliminación *syn*, conocida como eliminación de Chugaev. Los xantatos (**169**) se pueden preparar a partir de alcoholes 1°, 2° y 3° (**168**). Inicialmente, se desprotonan con base (NaH, NaOH, KOH) para formar un alcóxido, que se hace reaccionar con CS₂ y se atrapa el xantato metálico con un yoduro de alquilo (MeI). La eliminación requiere temperaturas altas (100-250 °C) dependiendo de la naturaleza del xantato (Esquema 73).⁹⁷



Esquema 73 Eliminación de Chugaev

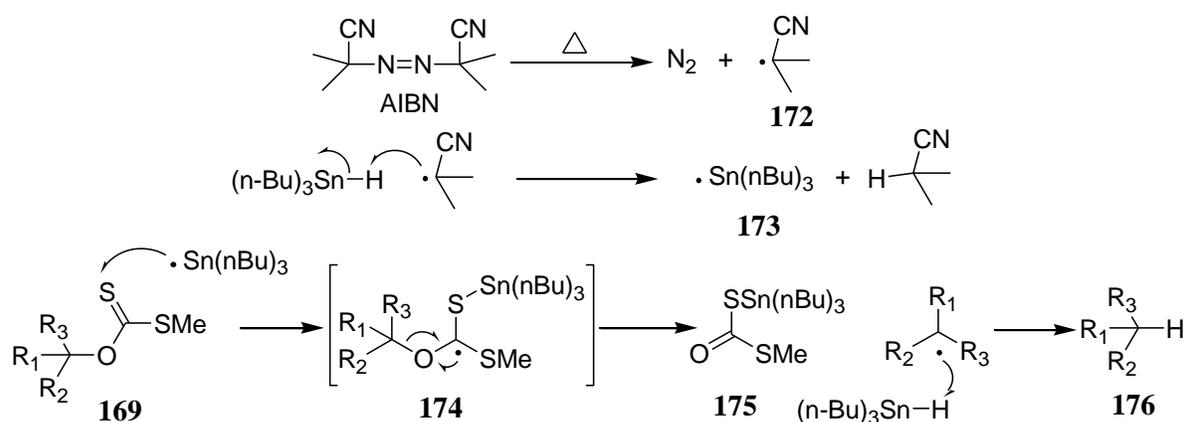
Los ditiocarbonatos fueron utilizados en la química de radicales a principios de los años 70's con los trabajos de Barton y McCombie. En la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, un grupo hidroxilo de un alcohol es remplazado por un átomo de hidrógeno. Alcoholes secundarios y terciarios pueden ser desoxigenados con este método. En el procedimiento típico, el alcohol se convierte al xantato, el cual se hace reaccionar con hidruro de tri-*n*-butil estaño para generar el alcano **171** (Esquema 74).



Esquema 74 Desoxigenación de Barton-McCombie

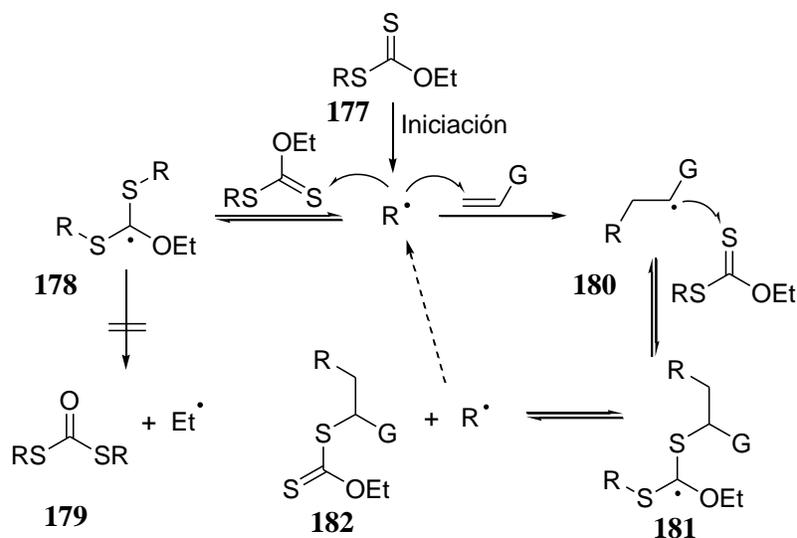
En la desoxigenación de Barton-McCombie el radical **172** generado a partir de la fragmentación del iniciador, reacciona con el hidruro de tributilestaño para formar el radical tributilestanilo **173**. Este radical se adiciona rápida y reversiblemente al grupo tiocarbonilo del xantato para generar el intermediario **174**, el cual sufre una fragmentación irreversible en el enlace O-R para generar el radical R y el ditiocarbonato de S-tributilestanilo **175**.

El producto de desoxigenación **176** proviene de la reducción del radical R a través de una abstracción del hidrógeno de otra molécula de *n*-Bu₃SnH, generándose así un nuevo radical estanilo (Esquema 75).⁹⁸

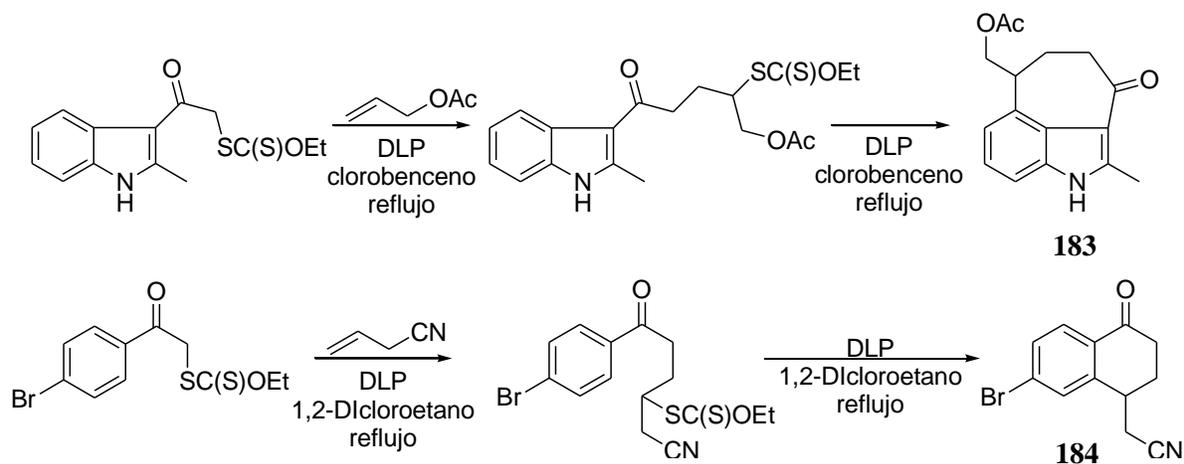


Esquema 75 Mecanismo de la desoxigenación de Barton-McCombie

Los radicales generados en el paso de iniciación tienden a unirse al xantato debido a la alta radico-filicidad del grupo tiocarbonilo. Esta adición reversible puede ser controlada al colocar un grupo sobre el átomo de oxígeno que corresponda a un radical de más alta energía que el radical R, lo cual puede prevenir que el aducto radical **178** sufra una escisión en el enlace C-O. Así el radical se forma por la fragmentación del enlace S-C. Para llevar a cabo este proceso los *O*-etil xantatos de alquilo son los más utilizados (Esquema 76).⁹⁸



La característica más útil de estos xantatos es su capacidad para realizar una transferencia de grupo. En estos procesos el radical R se adiciona a una olefina para generar el aducto radical **180**, que al reaccionar con otra molécula de xantato de partida forma el aducto **181**, que no tiene más alternativa que fragmentar el enlace C-S generando de nueva cuenta un radical R y un nuevo xantato **182**.⁹⁸ El hecho de que se obtenga como producto otro xantato, ofrece la oportunidad de realizar otra secuencia radical, como en la formación de la cetona cíclica de siete miembros **183**⁹⁹ y de la tetralona **184** (Esquema 77).¹⁰⁰



CAPÍTULO 2

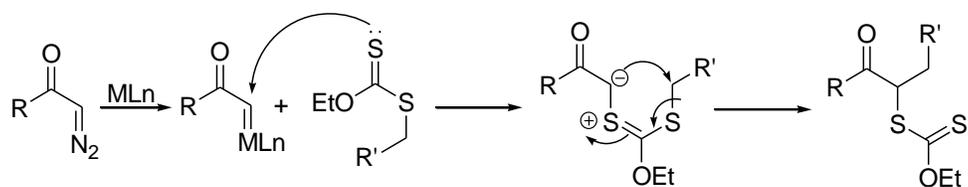
PLANTEAMIENTO

Y

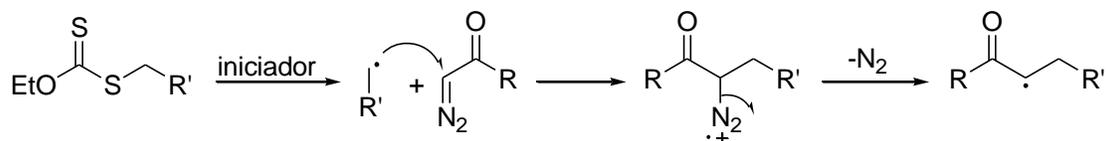
OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO

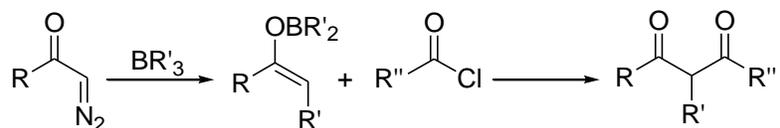
Según lo mostrado en los antecedentes, resulta claro que la formación de carbenos metálicos a partir de diazocompuestos y su posterior reacción con nucleófilos ha sido bastante explorada y aplicada en síntesis. Se han empleado aminas, alcoholes, éteres, sulfuros, carbonilos y tiocarbonilos. Sin embargo es sorprendente no encontrar reportes de la reacción con ditiocarbonatos, reactivos muy comunes y que se pueden preparar fácilmente. Por ello nos resulta interesante explorar esta posibilidad, con la cual esperamos ocurra la formación de un iluro, el cual puede sufrir una transposición y regenerar el grupo funcional ditiocarbonato como se muestra a continuación.



Para la reacción anterior se pretende utilizar ditiocarbonatos, especies conocidas comúnmente como xantatos y que son ampliamente utilizadas en reacciones de radicales libres. Este hecho nos hizo plantear la pregunta: ¿Podría el grupo diazo actuar como un aceptor del radical libre generado a partir un xantato y un iniciador? De ocurrir tal reacción, podemos plantear la siguiente posibilidad.



Otra reacción interesante de los compuestos α -diazocarbonílicos es la que experimentan con organoboranos. Aunque Hooz y otros investigadores han atrapado al enolato de boro formado con distintos electrófilos con la finalidad de detectarlo, no se ha utilizado en procesos útiles, además no existen reportes del uso de cloruros de ácido como electrófilos. De esta manera se busca diseñar una síntesis eficiente de compuestos 1,3-dicarbonílicos, muy utilizados como bloques constructores de gran cantidad de heterociclos



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente trabajo es explorar la reactividad de los compuestos α -diazocarbonílicos en presencia de un xantato y de la utilización de boranos en procesos conocidos pero poco explotados para desarrollar metodologías que puedan ser de utilidad en síntesis orgánica.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Ensayar reacciones catalizadas por complejos de rodio(II) y cobre(II) entre compuestos α -diazocarbonilos y xantatos, procesos de los cuales no existen reportes previos de su estudio.
- 2) Comprobar la reactividad de los diazocarbonilos como posibles aceptores de radicales libres, especies generadas a su vez de xantatos y un iniciador.
- 3) Realizar inserciones de diazocarbonilos con organoboranos para generar enolatos de boro y atraparlos con especies electrofílicas como aldehídos y utilizar los productos obtenidos en la síntesis de pirazoles tetrasustituídos.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 REACCIONES ENTRE DIAZOCARBONILOS Y XANTATOS

3.1.1 SINTESIS DE MATERIAS PRIMAS

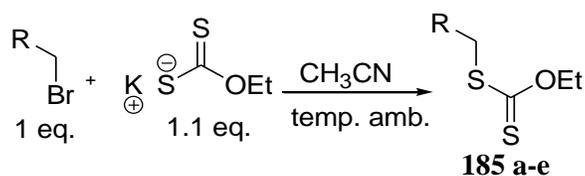
Los ditiocarbonatos o xantatos de alquilo son reactivos ampliamente utilizados en la química de radicales libres. Como se observó en los antecedentes, se obtienen a partir de alcoholes al reaccionar con una base, CS₂ y MeI. Sin embargo, un método mucho más sencillo para su obtención consiste en una reacción de sustitución nucleofílica Sn₂, entre la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico comercial y los correspondientes halogenuros de alquilo, en acetonitrilo como disolvente, con agitación y a temperatura ambiente.

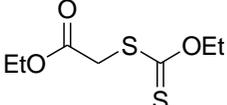
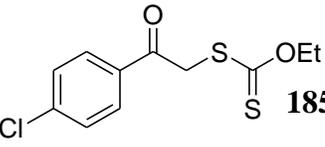
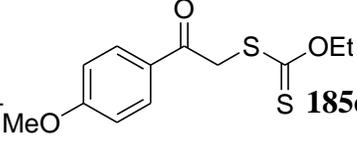
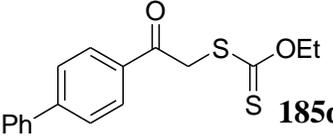
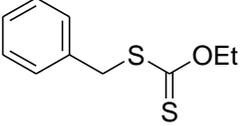
Los rendimientos dependen del tipo de halogenuro que se utilice, en el caso de bromuros de alquilo los rendimientos son muy elevados. Se decidió partir de tres bromuros de acetofenona con distinto sustituyente en posición *para* del anillo aromático, del bromuro de bencilo y del bromoacetato de etilo, pues son reactivos que teníamos a nuestra disposición en cantidad suficiente. En la tabla 1 se muestran todos los xantatos obtenidos y sus rendimientos.

Estas reacciones no presentaron inconvenientes en su realización y los rendimientos fueron muy altos, como en los xantatos **185a** y **185e** (Tabla 1, exp. 1 y 5). Cabe señalar que los xantatos obtenidos a partir bromuros de acetofenona fueron sólidos, facilitando su manipulación.

Sin embargo en uno de los casos (Tabla 1, exp. 3), fue necesario cambiar de disolvente debido a que no se pudo disolver el bromuro de 4-fenilacetofenona en acetonitrilo, la acetona disolvió perfectamente las materias primas y fue posible realizar la reacción, pero disminuyó el rendimiento.

Tabla 1 Síntesis de xantatos de alquilo

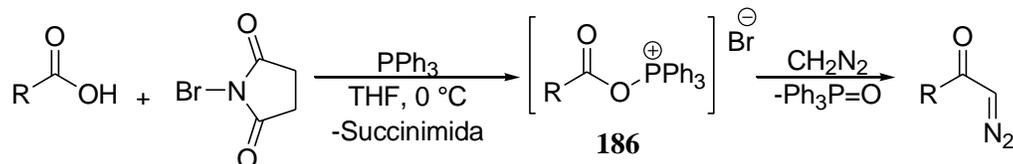


Exp	R	Xantato	Rendim. (%)
1	CO ₂ Et	 185a	97
2	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CO-	 185b	93
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -CO-	 185c	89
4	<i>p</i> -Ph-C ₆ H ₄ -CO-	 185d	70*
5	Ph	 185e	95

*Se utilizó acetona como disolvente

Por su parte, las diazocetonas se obtuvieron por una metodología modificada de Arndt-Eistern que consiste en condensar una disolución etérea de diazometano con sales de aciloxifosfonio (**186**).¹⁰¹ Estas especies se pueden formar a partir de un ácido carboxílico, trifenilfosfina (PPh₃) y *N*-bromosuccinimida (NBS) en THF anhidro como se muestra en el esquema 78 y al ser altamente electrofílicas reaccionan con el diazometano para formar una diazocetona y el óxido de la trifenilfosfina (O=PPh₃).

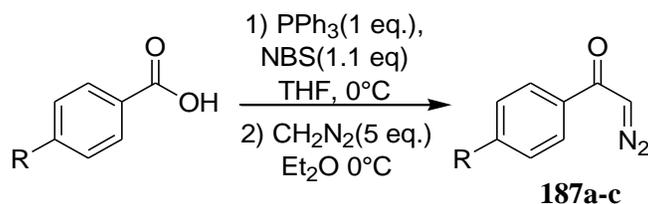
Esta metodología además de eficiente tiene la ventaja de evitar el uso de cloruros de ácido, que se hidrolizan con facilidad y son incómodos de usar por ser lacrimógenos.



Esquema 78 Metodología modificada de Arndt-Eistern

De esta manera, se decidió sintetizar tres diazocetonas aromáticas debido a su notable estabilidad y por ser sólidos cristalinos a diferencia de las diazocetonas con grupos alquilo que generalmente son aceites, lo cual facilita su manipulación. Para ello, se partió del ácido benzoico, ácido *p*-anisóico y del ácido *p*-metilbenzoico (Tabla 2).

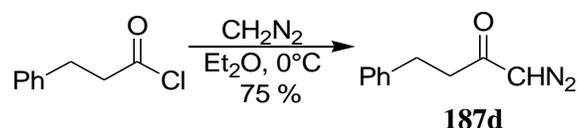
Tabla 2 Síntesis de diazocetonas aromáticas



Exp	R	Diazocetona	Rendimiento (%)
1	Me		70
2	H		87
3	OMe		75

Se debe destacar que los sustituyentes sobre el anillo aromático no tienen un efecto considerable en la reactividad de la sal de aciloxifosfonio, por lo que los rendimientos fueron muy buenos en los tres casos. Destaca la formación de **187b** a partir del ácido benzoico en 87 % de rendimiento (Tabla 2, exp 2).

Para tener un mejor conocimiento de la reactividad de las diazocetonas se decidió preparar una diazocetona alifática, en este caso se partió del cloruro de dihidrocinamoilo en una reacción de Arndt-Eistern convencional con la disolución de diazometano en éter a 0 °C para dar el producto en 75% de rendimiento (Esquema 79). De manera sorprendente esta diazocetona que se obtuvo como un aceite resultó ser bastante estable.



Esquema 79 Síntesis de 1-diazo-4-fenilbutan-2-ona

3.1.2 REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Rh Y Cu

Este estudio se inició con la finalidad de realizar una inserción entre el compuesto α -diazocarbonílico y el xantato conservando la funcionalidad ditiocarbonato como se mostró en el planteamiento. Se comenzó utilizando el diazoacetato de etilo comercial, al hacerlo reaccionar con distintos xantatos en presencia de un catalizador.

Se observó la formación de varios productos; sin embargo, se consiguió aislar un solo producto principal pues el resto eran debidos a la degradación de las materias primas. Después de un cuidadoso análisis de la espectroscopia de los productos aislados de estas reacciones, se determinó que correspondían a sulfuros insaturados como se muestran en la tabla 4 y no a los productos de inserción que se esperaban.

Al principio se tomó el xantato **185b** por ser el más simple, acetato de rodio (II) como catalizador, con una carga del 5 mol% y con diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, pues son condiciones normalmente utilizadas para la generación de carbenoides (Tabla 4, exp. 1).

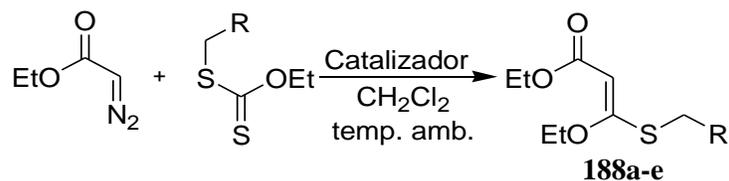
Además se llevó a cabo un estudio comparativo de la eficiencia del acetilacetionato de cobre como catalizador en comparación con el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Se puede ver que con el complejo de cobre (II) utilizando 10 mol%, se consiguió un rendimiento mayor (Tabla 4, exp. 2). Este hecho es benéfico considerando que los catalizadores de rodio son muy costosos, en cambio los complejos de cobre son comunes y mucho más económicos.

Aunque se utilizaron distintas cantidades del catalizador $\text{Cu}(\text{acac})_2$ en experimentos preliminares, la carga de 10 mol% fue la que dio mejores resultados, por lo que se utilizó esta proporción en todos los experimentos. Cabe señalar que aunque hay gran variedad de complejos de Cu(II), se decidió utilizar $\text{Cu}(\text{acac})_2$ por su gran solubilidad en disolventes orgánicos y estabilidad.

Al aplicar estas mismas condiciones con los demás xantatos, se observó el mismo comportamiento (Tabla 4, exp. 3-8). Sólo en el caso del xantato bencílico **185e**, el catalizador de rodio(II) fue el más eficiente. (Tabla 4, exp. 9 y 10).

En un principio resultó muy complicado identificar la estructura de estos productos, debido principalmente a la presencia de dos grupos carbonilo que complicaba la asignación de las señales en los espectros de carbono 13. Por esta razón se realizó un experimento con el xantato de bencilo **185b** para obtener el sulfuro **188e** (Tabla 4, exp. 9 y 10) que tiene una estructura más sencilla. Como se esperaba, el análisis de los espectros de resonancia de protón y de carbono 13 del producto permitió identificar de manera inequívoca el tipo de estructura que presentan todos los productos.

Tabla 4 Reacción catalizada entre diazoacetato de etilo y xantatos para la obtención de sulfuros insaturados



Exp	Xantato	Producto	Catalizador*	Rendim.(%)
1			Rh ₂ (OAc) ₄	68
2			Cu(acac) ₂	76
3			Rh ₂ (OAc) ₄	68
4			Cu(acac) ₂	82
5			Rh ₂ (OAc) ₄	27
6			Cu(acac) ₂	42
7			Rh ₂ (OAc) ₄	24
8			Cu(acac) ₂	36
9			Rh ₂ (OAc) ₄	36
10			Cu(acac) ₂	29

* Proporción del catalizador: Rh₂(OAc)₄ = 5 mol%; Cu(acac)₂ = 10 mol%

En la figura 8 se muestran las señales de RMN de protón y de carbono 13 principales de **188e**. La señal simple de 5.15 corresponde al hidrógeno vinílico (**a**), así como la de 4.08 pertenece al Ph-CH₂-S (**b**). Por otra parte en carbono 13, se observa una señal muy desplazada en 171.6 ppm, debido a un átomo de carbono que es parte de un enlace doble y esta enlazada a dos heteroátomos (**c**); la señal de 167.5 es característica de un carbonilo de éster (**d**) y finalmente la señal de 88.9 es del carbono que soporta al hidrógeno vinílico (**e**) como lo confirmó el espectro HETCOR (Anexos, espectro No 3).

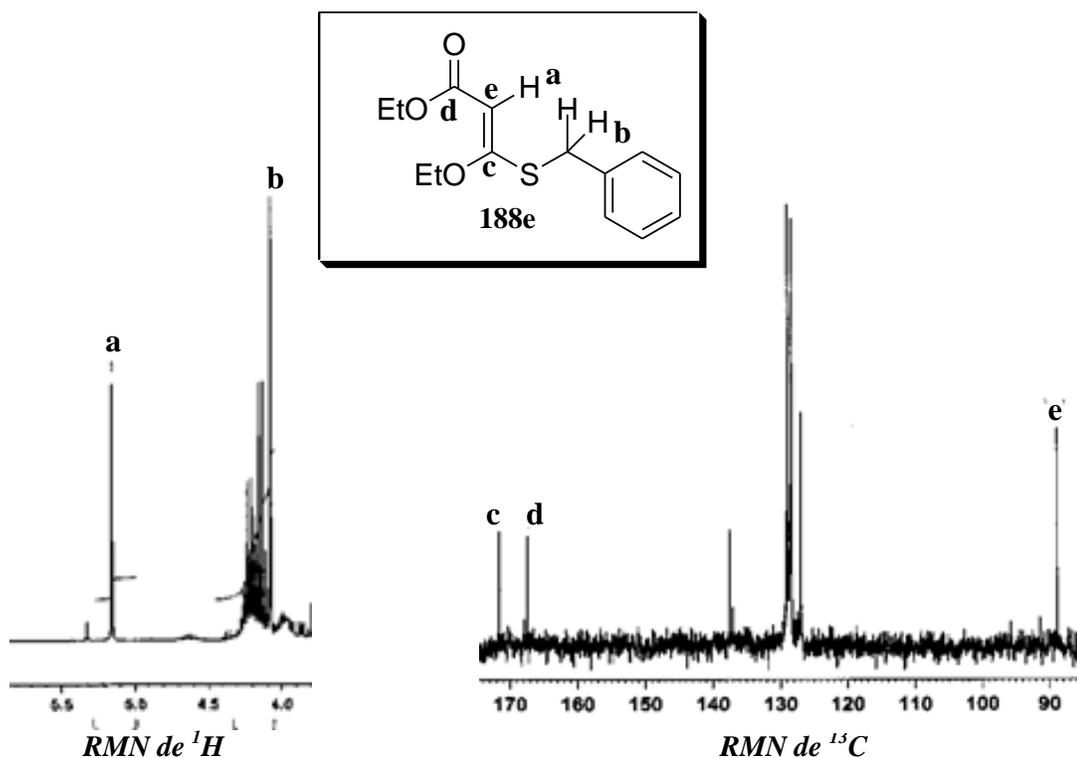
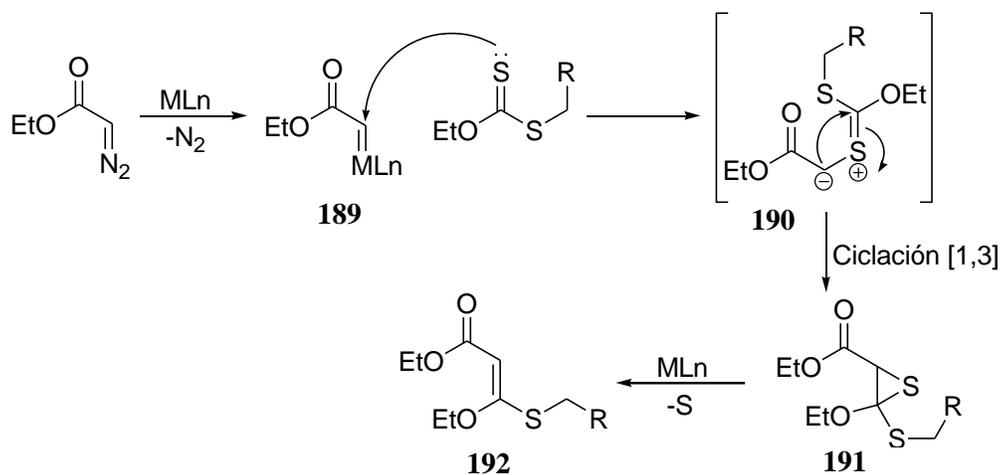


Figura 8 Señales de RMN de protón y de carbono 13 principales de **188e**

Estos productos mostraron gran similitud a los que fueron obtenidos por Tanako, es decir la formación de olefinas mediante la pérdida de azufre de un tiirano (Esquema 48).⁶⁷ De esta manera se plantea el mecanismo de reacción correspondiente en el esquema 80.



Esquema 80 Mecanismo de reacción planteado

La reacción comienza con la formación del carbeno metálico **189** a partir de diazoacetato de etilo en presencia del catalizador, posteriormente el ataque nucleofílico del xantato sobre el carbeno forma el iluro de ditiocarbonilo **190**. Una **ciclación [1,3]** en el iluro lleva a la formación de un tiirano (**191**). Esta especie es inestable y como se ha reportado anteriormente la presencia del catalizador propicia la pérdida del átomo de azufre, produciendo la insaturación que se observa en el producto (**192**).

Los resultados anteriores nos animaron a hacer ensayos de esta reacción cambiando el diazoacetato de etilo por la diazoacetona **187a**, pero manteniendo las mismas condiciones. De nueva cuenta el resultado fue inesperado, aunque los productos obtenidos tenían señales de resonancia similares a los sulfuros anteriores, el peso molecular era diferente indicando la presencia de ambos átomos de azufre.

Un análisis más exhaustivo de la espectroscopía permitió identificar la estructura de estos productos como oxatíoles, lo que concuerda con algunos reportes anteriores. En la tabla 5 se muestran los productos obtenidos.

Tabla 5 Reacción catalizada entre diazocetonas y xantatos para la obtención de oxatíoles

Exp	Xantato	Producto	Catalizador*	Rendim.(%)
1	 185a	 193a	Cu(acac) ₂	-
2	 185a	 193a	Rh ₂ (OAc) ₄	20
3	 185b	 193b	Rh ₂ (OAc) ₄	36
4	 185c	 193c	Rh ₂ (OAc) ₄	27

*Proporción del catalizador: Rh₂(OAc)₄ = 5 mol%; Cu(acac)₂ = 10 mol%

En la reacción con el xantato **185a** cuando se utilizó el catalizador de Cu(II) no se observó la formación de producto alguno incluso cuando la reacción se realizó a temperatura de reflujo de 1,2-dicloroetano (Tabla 5, exp 1). Fue necesario utilizar acetato de rodio(II) en 1,2-dicloroetano a reflujo para obtener un producto, aunque en bajo rendimiento (Tabla 5, exp 2). Esto se debe a que las diazocetonas son menos reactivas que los diazoésteres y requieren condiciones más severas para fragmentarse.

Al aplicar estas condiciones con los xantatos **185b** y **185c** también se obtuvieron oxatíoles pero en rendimientos menores al 40% (Tabla 5, exp 3 y 4), pues el resto son productos de degradación de las materias primas.

En su momento, debido a la dificultad para la interpretación de los datos espectroscópicos de los productos obtenidos (IR y RMN), se decidió ocupar el xantato con la estructura más simple (**185e**) y se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones con una diazocetona aromática (**187c**) y con una alifática (**187d**). Los productos formados aunque en bajo rendimiento, permitieron corroborar que su estructura corresponde a los oxatíoles mostrados (Tabla 6).

Tabla 6 Reacción catalizada entre diazocetonas y xantatos para la obtención de los oxatíoles utilizados en la caracterización

Exp	Diazocetona	Producto	Rendim. (%)
1	 187c	 193d	27
2	 187d	 193e	20

El análisis detallado de los espectros de resonancia de protón y de carbono 13 de los productos anteriores, en especial del oxatíol **193d** permitió determinar con certeza la estructura (Figura 9). En el espectro de resonancia de protón se observa una señal con un desplazamiento de 6.18 ppm del hidrógeno vinílico (**A**), el metileno Ph-CH₂-S (**B**) aparece en 3.95 ppm y no difiere mucho del correspondiente a **188e** (Figura 8).

Por su parte, en el espectro de carbono 13 de **193d** se observa una señal en 146.9 ppm correspondiente al carbono de enol (**D**) y que aparece antes del carbono aromático que soporta al MeO (**C**). La señal en 126.4 ppm que aparece en la región de carbonos aromáticos fue asignada al carbono cuaternario (**E**) y su elevado desplazamiento es debido a que está unido a cuatro heteroátomos. Finalmente, la señal de 112.1 ppm es del carbono que es el que soporta al hidrógeno vinílico (**F**) como lo indica el espectro de HETCOR (Anexo, espectro No 6). Además el espectro de IR muestra claramente la ausencia del grupo carbonilo, lo que descarta la formación de un sulfuro como en la serie **188a-e**.

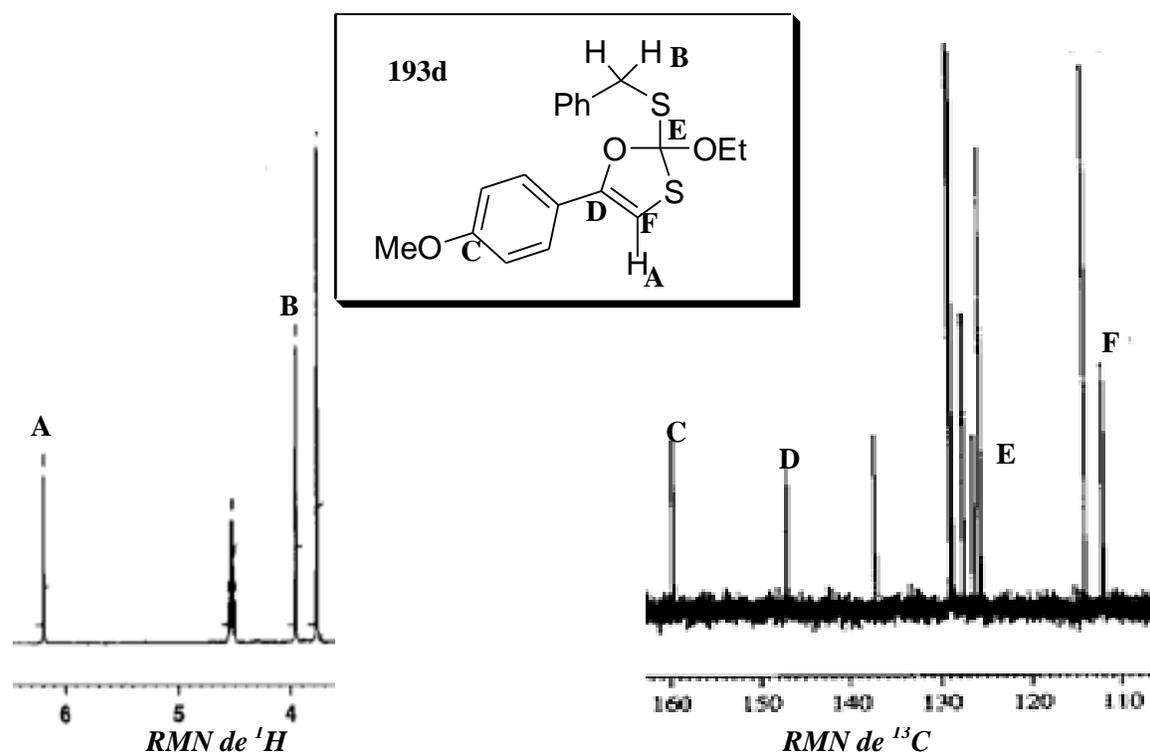
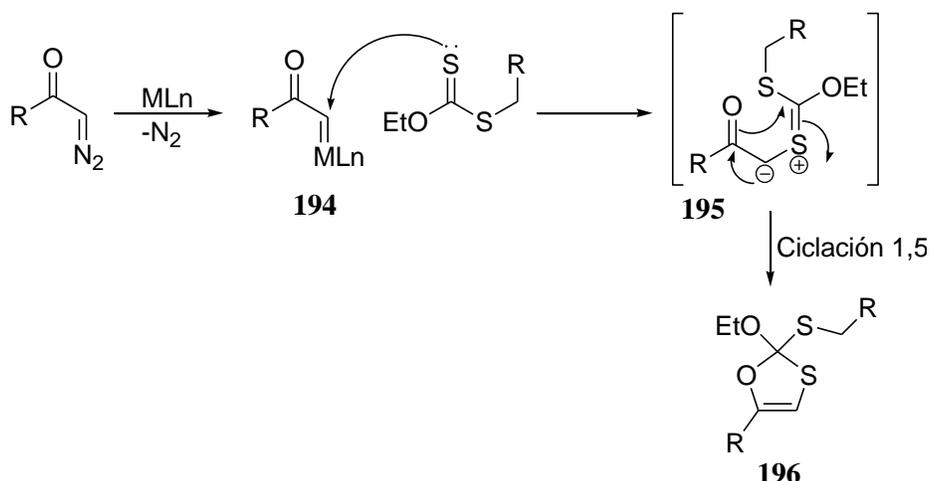


Figura 9 Señales de RMN de protón y de carbono 13 principales de **193d**

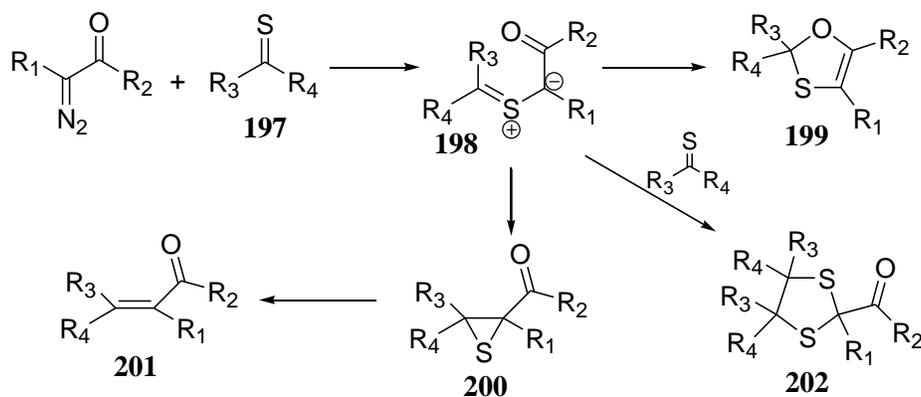
En el esquema 81 se ilustra el mecanismo propuesto para la formación de los productos de las reacciones anteriores. En esta reacción también ocurre la formación del carbeno metálico **194** a partir de la diazocetona, y el ataque del xantato para producir el iluro de tiocarbonilo **195**. Sin embargo, el grupo carbonilo participa en una **ciclación [1,5]** llevando a la formación del oxatiol **196**.



Esquema 81 Mecanismo de reacción planteado

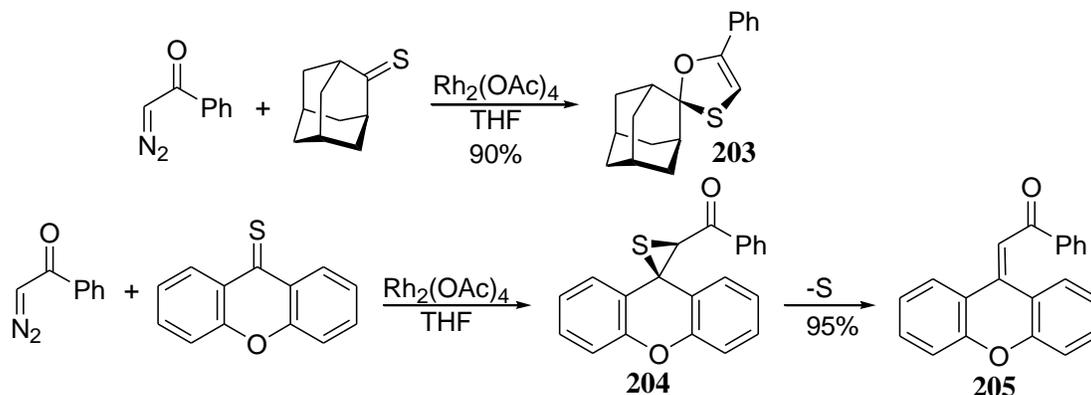
Los trabajos de Heimgartner¹⁰² corroboran nuestras observaciones, pues describen una serie de reacciones entre compuestos α -diazocarbonílicos y tiocarbonilos. Cuando las diazocetonas ($R_1 = H$, $R_2 = Ph$, $t\text{-Bu}$) reaccionan con tiazoltionas ó tiocetonas (**197**) generan un iluro (**198**), el cual lleva a la formación de oxatíoles (**199**).

En algunos casos específicos se observa la formación de cetonas α,β -insaturadas (**201**) mediante la desulfuración del tiirano **200**. En cambio, en las reacciones con diazoacetato de etilo ($R_1 = H$, $R_2 = OEt$) no ocurre la formación de oxatíoles. También puede ocurrir una cicloadición 1,3 dipolar con otra molécula de tiocetona para dar ditiolanos (**202**) (Esquema 82).



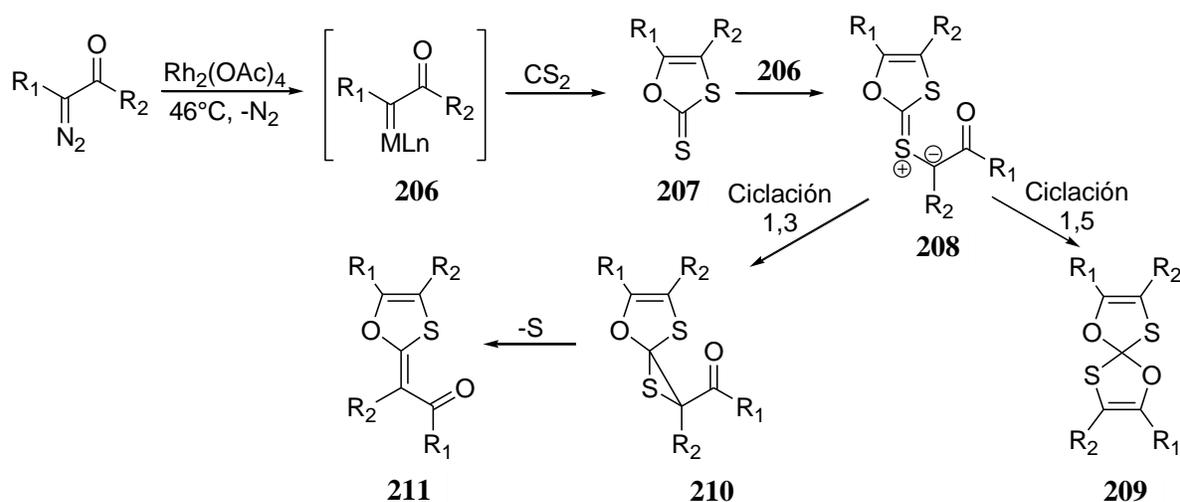
Esquema 82 Observaciones de Heimgartner

También investigó la influencia de los sustituyentes en el tiocarbonilo. Si la tiocetona es lo suficientemente reactiva, se forman oxatíoles como **203**. En cambio si la tiocetona es poco reactiva se forman tíranos como **204**, que pierde azufre para dar **205** (Esquema 83).¹⁰²



Esquema 83 Influencia de los sustituyentes en el tiocarbonilo

Nakano e Ibata¹⁰³ por su parte hicieron reaccionar diversas diazocetonas con disulfuro de carbono en presencia de acetato de rodio(II) y observaron la formación de distintos productos. Primero se forma la oxatíolona cíclica **207** a partir del carbeno metálico **206** y el CS₂, luego **207** reacciona con otra molécula del carbeno para formar el iluro **208**. Dependiendo de los sustituyentes en la diazocetona puede ocurrir una ciclación 1,5 para formar el spiro bis-oxatíol **209** ó una ciclación 1,3 que conduce al tírano **210**, que al perder un átomo de azufre forma la olefina **211** (Esquema 84).



Esquema 84 Observaciones de Nakano e Ibata

En resumen, la ruta de reacción depende de la reactividad del iluro, que a su vez está determinada por los sustituyentes en el compuesto α -diazocarbonílico y no de los sustituyentes en los xantatos.

Si se parte de un diazoéster ($X = OR$) el grupo carbonilo tiene mayor densidad electrónica, por lo que no puede participar en el proceso, de tal forma que ocurre la **ciclación [1,3]** que lleva a la formación de un tiirano. Sin embargo, en presencia del catalizador pierde el átomo de azufre produciendo la insaturación que se observa. En cambio si se parte de una diazocetona ($X =$ alquilo, arilo), el grupo carbonilo participa en una **ciclación [1,5]** llevando a la formación de un oxatiol.

3.1.3 REACCIONES VIA RADICALES LIBRES

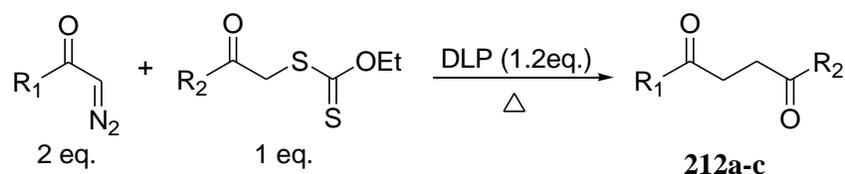
Con el objeto de estudiar la capacidad de los compuestos α -diazocarbonílicos como aceptores de radicales libres, al principio se hizo la reacción con el diazoacetato de etilo, el xantato **185a** y peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador, se utilizó como disolvente 1,2-dicloroetano a reflujo y tolueno a 90 °C, que son las condiciones habituales para lograr la fragmentación homolítica del iniciador. Sin embargo, en los experimentos realizados solo ocurrió la degradación térmica de las materias primas y no se observó la formación de producto alguno (Tabla 7, exp. 1 y 2).

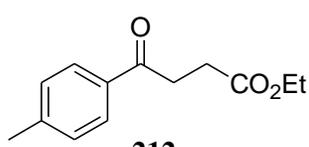
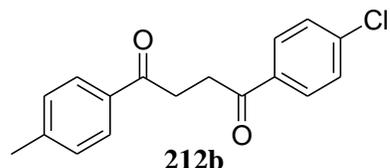
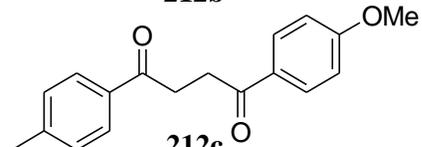
Cuando se llevó a cabo la reacción con la 2-diazo-1-(4-metilfenil)etanona (**187a**) y el xantato **185a**, bajo las condiciones de reflujo de 1,2-dicloroetano, tampoco se observa la formación de producto alguno y se recuperan las materias primas (Tabla 7, exp. 3).

Pero cuando se utilizó tolueno como disolvente y a 90°C, se obtuvo un producto que se identificó como el compuesto 1,4-dicarbonílico **212a** en 24% de rendimiento (Tabla 7, exp. 4). Asumimos que este comportamiento se debe a que la temperatura en que ocurre el reflujo del 1,2-dicloroetano no es suficiente para que ocurra de forma eficiente la fragmentación del iniciador. Cabe mencionar que a diferencia del diazoacetato de etilo, la diazocetona aromática resistió de mejor manera estas condiciones de reacción sin fragmentarse, lo que permitió que participara en la reacción.

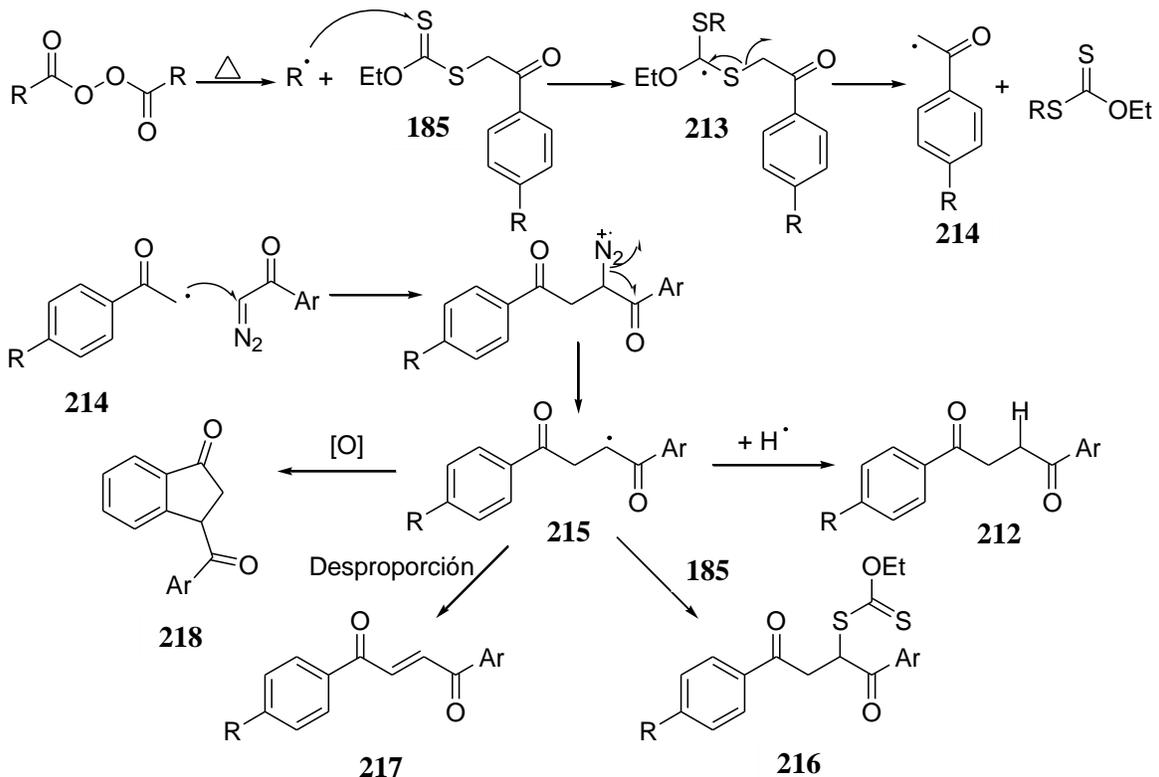
Este resultado nos animó para aplicar las mismas condiciones con otros dos xantatos, obteniendo también 1,4-dicarbonilos (Tabla 7, exp. 5 y 6).

Tabla 7 Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante la reacción vía radicales libres con diazocetonas, xantatos y DLP como iniciador



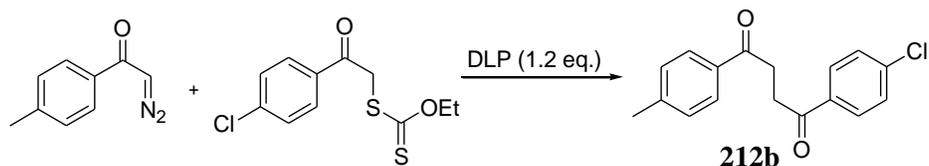
Exp.	R ₁	R ₂	Disolvente	Producto	Rendim. (%)
1	OEt	OEt	1,2Dicloroetano	-	-
2	OEt	OEt	Tolueno	-	-
3	<i>p</i> -Me-Ar	OEt	1,2Dicloroetano	-	-
4	<i>p</i> -Me-Ar	OEt	Tolueno	 212a	24
5	<i>p</i> -Me-Ar	<i>p</i> -Cl-Ar	Tolueno	 212b	53
6	<i>p</i> -Me-Ar	<i>p</i> -MeO-Ar	Tolueno	 212c	18

En el mecanismo propuesto (Esquema 87), el peróxido de dilauroilo se fragmenta para formar radicales alquilo R[•] que reaccionan con el azufre del xantato **185** para generar el radical **213**. Este nuevo radical experimenta una fragmentación β para formar el radical en posición α al carbonilo **214**, el cual reacciona con la diazocetona, que luego de perder N₂ forma el radical **215**.



Asumimos que el radical **215** sustrae un átomo de hidrógeno probablemente del disolvente para dar el producto reducido **212** observado. Cabe señalar que no se detectó el esperado producto de transferencia de grupo **216** debido a la reacción con otra molécula del xantato **185**, ni la olefina **217** que provendría de la desproporción de **215**. Aunque en un principio se pensaba en una posible ciclación intramolecular del radical **215** seguida de una oxidación y rearomatización podría dar el producto **218**, este no se detectó en ninguno de los experimentos realizados.

Con la finalidad de realizar un estudio de optimización de esta reacción se escogieron las materias primas del exp. 5 de la tabla 7, por ser el de mejor rendimiento. Se fueron variando las condiciones de reacción como el disolvente y la proporción de los reactivos (Tabla 8).

Tabla 8 Optimización de la reacción de obtención del compuesto **212b**

Exp	Diazo	Xantato	Disolvente	Rendim. (%)
1	2 eq	1 eq	Tolueno	53
2	1 eq	2 eq	Tolueno	33
3	1 eq	1 eq	Tolueno	34
4	2 eq	1 eq	Isopropanol	33
5	2 eq	1 eq	Ciclohexano	27
6	2 eq	1 eq	Xileno	21
7*	2 eq	1 eq	Clorobenceno	30

* Peróxido de Dicumilo (1 eq.) como iniciador

A pesar de estos esfuerzos, en ningún caso se logró elevar el rendimiento más de 53 %, que se obtuvo desde un principio (Tabla 8, exp 1). Al disminuir la proporción de la diazocetona el rendimiento bajó casi a 30% (Tabla 8, exp 2 y 3). También se cambió el disolvente; se utilizaron isopropanol y ciclohexano pues se sabe que pueden actuar como fuentes de hidrógeno por lo que podría favorecer la formación del producto reducido **212b**.

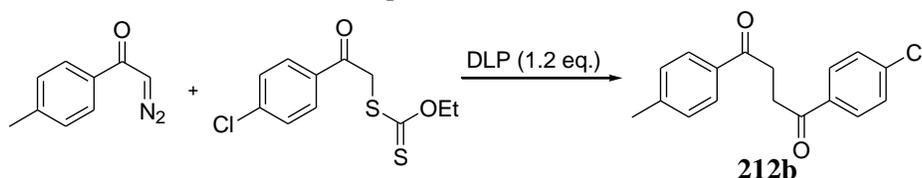
Sin embargo, no funcionan para esta reacción pues el rendimiento baja drásticamente (Tabla 8, exp 4 y 5). Con un disolvente de mayor punto de ebullición como el xileno, disminuyó aún más el rendimiento de la reacción (Tabla 8, exp 6). Incluso se cambiaron las condiciones al utilizar peróxido de dicumilo como iniciador en clorobenceno a reflujo, pero solo se obtuvo el producto en 30% (Tabla 8, exp 7).

En otro intento para optimizar esta reacción se decidió adicionar al medio una especie reductora que pudiera reducir el radical alfa al carbonilo al correspondiente carbanión, el cual debería abstraer un protón del medio de reacción. De esta manera se mejoraría el rendimiento de la especie reducida.

Con base a algunos reportes en la literatura, se pensó que una sal de titanio (IV) podría ser la más indicada al menos para explorar esta hipótesis. Con este fin se llevaron algunos experimento adicionando un equivalente de la sal dicloro-bis(ciclopentadienil)titanio(IV) comercial.¹⁰⁴

Bajo estas condiciones, se puede observar un aumento notable de los rendimientos cuando se ocupa una cantidad estequiométrica de la sal de Ti(IV) (Tabla 9, exp. 3 y 4); tanto en la reacción sin disolvente como en la que se colocó a reflujo de tolueno.

Tabla 9 Optimización de la reacción de obtención del compuesto **212b** utilizando dicloro-bis(ciclopentadienil)titanio(IV)



Exp	Diazo	Xantato	Ti(IV)	Disolvente	Rendim. (%)
1	2 eq	1 eq	0.5 mol%	Tolueno, reflujo	54
2	2 eq.	1 eq	0.5 mol%	—	13
3	2 eq	1 eq	1 eq	—	56
4	2 eq	1 eq	1 eq	Tolueno, reflujo	67

Actualmente se busca aplicar estas condiciones con los otros sustratos y desarrollar una metodología para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos no simétricos. Es interesante notar que estos sustratos pueden servir para la obtención de algunos sistemas heterocíclicos de cinco y seis miembros.

3.2 INSERCIÓN CON TRIALQUILBORANOS

El método más común para la preparación de compuestos 1,3-dicarbonílicos es la acilación de enolatos, la cual normalmente no tiene una gran generalidad y requiere electrófilos muy reactivos.

La monoalquilación de compuestos 1,3-dicarbonílicos presenta algunos problemas como la dialquilación, para evitar esto se requiere de cuidado en el uso de bases y condiciones de reacción. Una reacción colateral que ocurre muchas veces, es la formación del producto de O-alquilación. En general la O-alquilación compite significativamente con la C-alquilación sólo con compuestos que tengan metilenos activos en donde la concentración del enol en el equilibrio sea relativamente alta (como en los 1,3-dicarbonilos).

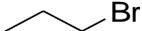
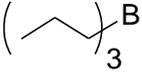
La inserción de organoboranos con diazocarbonilos genera un enolato de boro intermediario en la posición en que se encontraba el grupo diazo; a diferencia del uso de las cetonas que pueden formar enolatos isoméricos y por tanto mezclas de productos. Si este enolato de boro se logra atrapar con el carbonilo de un cloruro de ácido, podría permitir el acceso a compuestos 1,3-dicarbonílicos con distintos sustituyentes de manera sencilla y eficiente. Además esta estrategia sería altamente convergente, debido a que el producto final provendría de tres materias primas distintas.

Para esta parte del proyecto se comenzó con la utilización del trietilborano en solución 1M en hexanos y en THF, ambos reactivos comerciales. Sin embargo se decidió preparar dos organoboranos, el tri-*n*-propilborano y el trifenilborano mediante la metodología diseñada por Brown.⁸⁶ Este procedimiento consiste en generar un reactivo de Grignard *in situ* a partir de un bromuro de alquilo o de arilo con magnesio en THF anhidro y hacerlo reaccionar con dietileterato de trifluoruro de boro, presente en el medio de reacción. (Tabla 3)

De esta manera se preparó trifenilborano haciendo la reacción con agitación y a temperatura ambiente (Tabla 3, exp. 1). Cuando la reacción se realizó en el sonicador, los tiempos de reacción se redujeron drásticamente (Tabla 3, exp. 2). Se ocuparon estas mismas condiciones en la elaboración de tri-*n*-propilborano (Tabla 3, exp. 3).

Tabla 3 Síntesis de Organoboranos a partir de un bromuro, trifluoruro de boro y magnesio

$$\text{R-Br} \xrightarrow[\text{Mg, THF}]{\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2} \text{R}_3\text{B}$$

Exp	Bromuro	Condiciones	Borano	Rendimiento (%)
1	PhBr	THF, t amb. 3h	Ph ₃ B	91
2	PhBr	THF,))) 15 min	Ph ₃ B	91
3	 Br	THF,))) 15 min		98

Se comenzó este estudio al hacer reaccionar trietilborano comercial con diazoacetato de etilo y algunas de las diazocetonas sintetizadas, cloruro de *p*-toluilo como electrófilo y THF anhidro como disolvente, colocando todas las materias primas en el medio de reacción. De esta manera se pretende obtener compuestos 1,3-dicarbonílicos en una sola etapa. En la tabla 10 se muestran los primeros ensayos utilizando el cloruro de *p*-toluilo.

Como se esperaba, la reacción procede con muy buen rendimiento con el diazoacetato de etilo y de esta forma se obtiene el cetoéster **219a** correspondiente (Tabla 10, exp. 1). Sin embargo, en la reacción con la diazocetona aromática (Tabla 10, exp. 2) no se detecta la formación de la 1,3-dicetona, en su lugar solo se obtiene una cetona que se identificó como la 1-*p*-toluilbutanona.

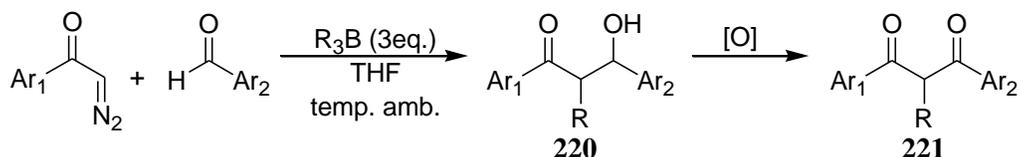
Con la diazocetona de tipo alifática ocurre lo mismo y se obtiene la 1-fenilhexan-3-ona, aunque se logró observar la formación del 1,3-dicarbonilo **219b**, pero en muy bajo rendimiento (Tabla 10, exp. 3).

Aunque la diazocetona reacciona con el trietilborano para formar el enolato de boro, este intermediario no es atrapado por el cloruro de *p*-toluilo por lo que prefiere hidrolizarse para formar una cetona. Este comportamiento se debe posiblemente a su menor carácter nucleofílico en comparación con el enolato de boro que parte del diazoacetato de etilo.

Tabla 10 Inserción entre un compuesto α -diazocarbonílico, trietilborano comercial y un cloruro de ácido

Exp.	Diazo	Producto	Rendim. (%)
1			88
2		-	-
3			27

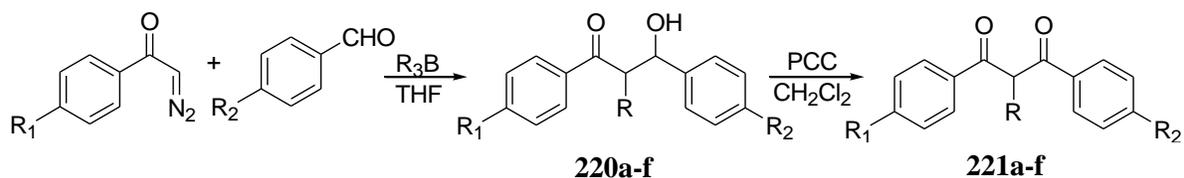
Dado que la reacción con cloruros de ácido solo es eficiente con el diazoacetato de etilo, se decidió cambiar de estrategia al usar aldehídos aromáticos en una condensación de tipo aldólica para formar β -hidroxicarbonilos (**220**), seguido de una oxidación para obtener compuestos 1,3-dicarbonílicos (**221**). De esta manera se plantea una metodología más general que incluya a las diazocetonas (Esquema 88).

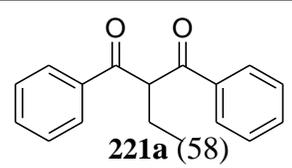
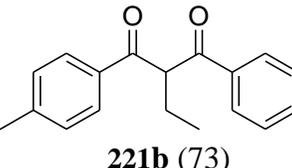
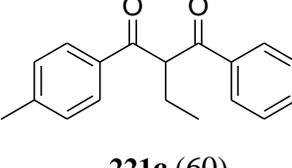
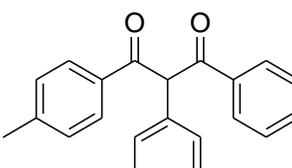
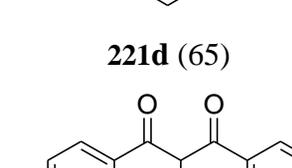
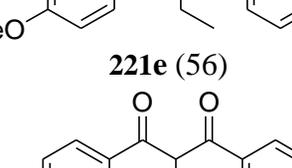


Esquema 88 Metodología propuesta para obtener compuestos 1,3-dicarbonílicos

La reacción entre diazocetonas aromáticas, trialquilboranos y aldehídos aromáticos en THF anhidro llevó a la formación de β -hidroxicetonas. Estos productos se purificaron y se oxidaron con PCC en diclorometano como disolvente para obtener los correspondientes compuestos 1,3-dicarbonílicos (Tabla 11).

Tabla 11 Síntesis de 1,3 dicetonas mediante la inserción de diazocetonas, boranos y aldehídos, y posterior oxidación



Exp	Diazo (R ₁)	Aldehído (R ₂)	Borano	Aldol (%)	1,3 dicetona (%)
1	H	H	Et ₃ B 1M en hexanos	220a (41)	 221a (58)
2	Me	H	Et ₃ B 1M en THF	220b (56)	 221b (73)
3	Me	Me	Et ₃ B 1M en THF	220c (96)	 221c (60)
4	Me	Me	Ph ₃ B 1M en THF	220d (72)	 221d (65)
5	OMe	OMe	Et ₃ B 1M en THF	220e (98)	 221e (56)
6	OMe	OMe	(nPr) ₃ B 1M en THF	220f (75)	 221f (63)

Al principio se utilizó Et₃B 1M en hexano aunque el rendimiento fue de 41% (Tabla 11, exp. 1), pero se obtienen mejores resultados al cambiar a Et₃B 1M en THF (Tabla 11, exp. 2, 3 y 5). Esto se debe a que el THF es un disolvente con una constante dieléctrica más alta, y debe favorecer la reacción del enolato de boro con los aldehídos.

En los casos en que se utilizaron los organoboranos preparados, los rendimientos fueron buenos (Tabla 11, exp. 4 y 6) aunque ligeramente menores a los obtenidos con trietilborano. Esto se debe posiblemente a que no se conocía la concentración del organoborano con exactitud, pues se consideró aquella reportada por Brown.⁸⁶ Los rendimientos de las oxidaciones con PCC en general fueron de buenos a moderados. Cabe la posibilidad de mejorar estos resultados aplicando otros oxidantes y condiciones.

Para tener una metodología más general, se utilizó el diazoacetato de etilo, los trialkilboranos y los cloruros de ácido, bajo las mismas condiciones de reacción en la formación de β-hidroxiésteres. La oxidación de los mismos con PCC nos permite obtener β-cetoésteres. (Tabla 12)

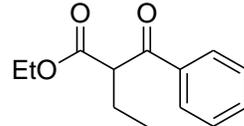
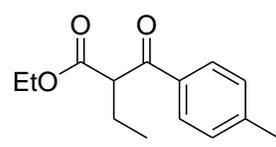
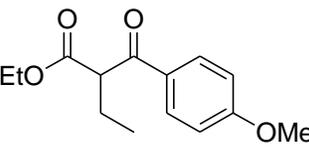
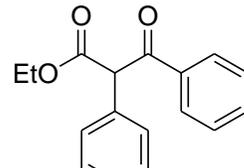
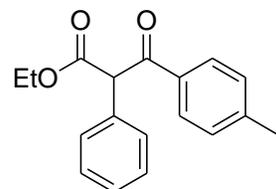
En los experimentos con trietilborano comercial se observó que los rendimientos de los β-hidroxiésteres resultaron ser similares a los de los aldeos (Tabla 12, exp. 1, 2 y 3). Sin embargo, se esperaba que fueran mayores ya que se suponía que los correspondientes enolatos de boro tendrían una mayor reactividad en comparación con los enolatos de boro generado a partir de las diazocetonas. Lo anterior lo atribuimos a que aunque se forma de manera eficiente el enolato de boro, éste prefiere hidrolizarse para formar un éster de etilo.

También se efectuó esta reacción con uno de los organoboranos que elaboramos en el laboratorio. Con el trifenilborano los rendimientos fueron aún menores, del 40% aproximadamente en ambos casos, esto debido a la razón antes expuesta. (Tabla 12, exp. 4 y 5).

La oxidación con PCC fue menos eficiente en todos los experimentos, esto debido a la presencia de un grupo éster de mayor densidad electrónica que de cierta manera limita la formación del éster de cromato en el hidroxilo, el cual es un intermediario necesario en esta reacción.

Tabla 12 Síntesis de β -cetoésteres mediante la inserción del diazocetato de etilo, boranos y aldehídos, y posterior oxidación



Exp	Aldehído(R ₁)	Borano	β -hidroxiester (%)	β -cetoester(%)
1	H	Et ₃ B 1M en THF	222a (51)	 223a (35)
2	Me	Et ₃ B 1M en THF	222b (75)	 219a (30)
3	OMe	Et ₃ B 1M en THF	222c (74)	 223b (35)
4	H	Ph ₃ B 1M en THF	222d (38)	 223c (40)
5	Me	Ph ₃ B 1M en THF	222e (40)	 223d (41)

3.3 SÍNTESIS DE PIRAZOLES TETRASUSTITUIDOS

Los pirazoles tetrasustituídos son un tipo de heterociclos importantes tanto para la industria farmacéutica como en la agroquímica.¹⁰⁵ Este sistema constituye el núcleo principal de una gran cantidad de moléculas naturales y sintéticas, algunas de las cuales poseen un amplio rango de actividad farmacológica como agentes antiinflamatorios, inhibidores de la monoamina oxidasa-B, antipsicóticos, entre otras.¹⁰⁶ Un caso muy interesante es el de los 1,3,5-triaril,4-alkilpirazoles, ejemplificados por el propilpirazoltriol (PPT) y la metilpiperidinopirazol (MPP), que son moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y muestran actividad agonista y antagonista en diferentes tejidos (Figura 10).

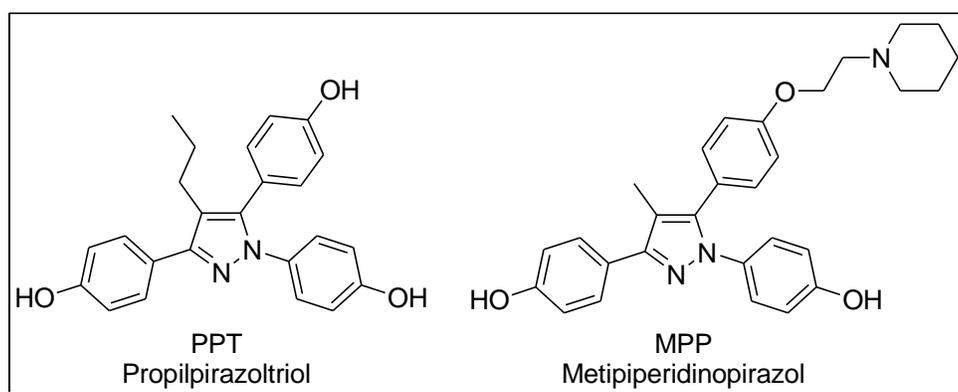


Figura 10 1,3,5-triaril,4-alkilpirazoles

El método más general para su preparación es la condensación de 1,3 dicetonas con hidrazinas; sin embargo, este método se limita a la disponibilidad de las propias dicetonas. Por esto se decidió utilizar a los compuestos 1,3-dicarbonílicos que se han obtenido en el presente trabajo para la construcción de los correspondientes pirazoles.

En la tabla 13 se recopilan los resultados de la condensación de las 1,3 dicetonas con la fenilhidrazina y la *p*-MeO-fenilhidrazina. La condensación de las dicetonas con la fenilhidrazina libre se llevó a cabo utilizando nitrato cérico amoniacal (CAN) como catalizador y acetonitrilo como disolvente a reflujo. Estas condiciones fueron reportadas recientemente por Flowers y colaboradores,¹⁰⁷ indicando que los rendimientos de estas reacciones son mejores que cuando se utilizan condiciones ácidas. Esto se debe a que el CAN actúa como ácido de Lewis y como oxidante.

Tabla 13 Condensación de 1,3-dicetonas con hidrazinas para la obtención de pirazoles

Exp	dicetona	Hidrazina	Pirazol	Rendim. (%)
1	221b	PhNHNH ₂		224a (99)*
2	221b	<i>p</i> -MeOArNHNH ₂		224b (60)*
3	221a	<i>p</i> -MeOArNHNH ₂		224c (98)
4	221c	PhNHNH ₂		224d (54)
5	221e	PhNHNH ₂		224e (49)
6	221f	<i>p</i> -MeO-Ar-NHNH ₂		224f (74)
7	221d	PhNHNH ₂		224g (90)
8	221d	<i>p</i> -MeOArNHNH ₂		224h (64)

*Mezcla de regioisómeros

Para la condensación con el clorhidrato de la *p*-metoxifenilhidrazina se utilizaron las condiciones normales con calentamiento de reflujo de un sistema DMF/THF (3:1), debido a la poca solubilidad de este reactivo en acetonitrilo.

De esta manera se obtuvo una serie de pirazoles tetrasustituídos con rendimiento de buenos a excelentes (Tabla 13, exp. 1, 3, 7). Al utilizar la dicetona no simétrica **221b**, como se esperaba, se observó la formación de los correspondientes pirazoles pero como una mezcla de regioisómeros (Tabla 13, exp. 1 y 2). Esto se comprobó al analizar los espectros de resonancia de protón y ver la señal del grupo metilo (unido a uno de los arilo) como un doblete. También destaca la obtención del precursor del PPT, que se obtuvo en 74% de rendimiento (Tabla 13, exp. 5).

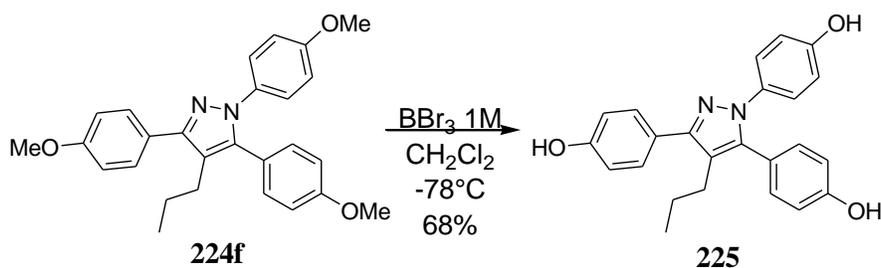
Además se realizaron dos experimentos adicionales (Tabla 14), al intentar condensar con 1,3-dicetonas con tosilhidrazina, se observó la formación de los pirazoles en bajos rendimientos. Sin embargo, la posición 1 del anillo de pirazol se encontraba libre, es decir sin el grupo tosilo. Lo anterior se debe posiblemente a una hidrólisis del grupo tosilo en el medio de reacción, pues las condiciones son ácidas.

Tabla 14 Condensación de 1,3-dicetonas con tosilhidrazinas para la obtención de pirazoles trisustituídos

Exp	1,3-dicetona	Hidrazina	Pirazol	Rendim.(%)
1	 221b	TsNHNH ₂	 224i (35)*	
2	 221c	TsNHNH ₂	 224j (39)	

*Mezcla de regioisómeros

Para completar la síntesis del PPT (Propilpirazoltríol), el pirazol **224f** se desmetiló utilizando condiciones que se encuentran reportadas en la literatura,¹⁰⁸ con 4.5 equivalentes de BBr_3 1M en diclorometano a baja temperatura, el rendimiento fue de 68% (Esquema 89).



Esquema 89 Síntesis del PPT (Propilpirazoltríol)

Cabe mencionar que aunque existen varias publicaciones en donde se reporta la síntesis de pirazoles tetrasustituídos como el PPT, el trabajo de Stauffer¹⁰⁸ es el más destacado por su eficacia. Sin embargo, parte de una 1,3-dicetona comercial, a la cual se tiene que introducir el grupo propilo en una serie de pasos antes de la condensación con *p*-MeOfenilhidrazina.

En cambio nuestra metodología requiere menos etapas, da muy buenos rendimientos y tiene la ventaja de que permite construir 1,3-dicetonas con los sustituyentes que se deseen. Además se parte de reactivos comerciales de bajo costo como son los ácidos benzoicos, arilhidrazinas y bromuros de alquilo.

CONCLUSIONES

-En las reacciones catalizadas por metales de transición se logró conocer el tipo de reactividad que presentan los carbenos metálicos (derivados de diazocarbonilos) con nucleófilos débiles como el azufre presente en los ditiocarbonatos (xantatos), de lo cual no hay reportes existentes. Cuando se trata de diazoésteres como el diazoacetato de etilo puede remplazarse el Rh por el catalizador de Cu al 10 mol% para producir sulfuros de vinilo. En cambio al partir de diazocetonas y sólo con 5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, se llega a observar la formación de 1,3-oxatíoles aunque en bajos rendimientos.

-Para las reacciones de radicales libres fue posible confirmar la capacidad del grupo $\text{C}=\text{N}_2$ como aceptor de la especie radical libre en una adición α formando un nuevo enlace C-C, para posteriormente obtener el producto reducido y no el de transferencia de grupo (xantato). Solo fue posible obtener tres ejemplos; sin embargo, estos resultados dan la oportunidad de seguir investigando esta reacción y buscar aplicaciones prácticas.

-Se desarrolló una síntesis altamente convergente de 1,3-dicetonas y β -cetoésteres a partir de compuestos α -diazocarbonílicos, organoboranos y aldehídos en un proceso de tres componentes. Esta metodología ofrece una aproximación modular, al poder introducir diferentes sustituyentes simplemente al variar las materias primas.

-El potencial sintético del protocolo anterior fue demostrado mediante la síntesis de 1,3,5-triaril-4-alkil y 1,2,3,4-tetrarilpirazoles en solo tres pasos. Además se evitó el uso de bases fuertes y condiciones de reacción mediadas por catalizadores metálicos.

CAPÍTULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

REFERENCIAS

PARTE EXPERIMENTAL

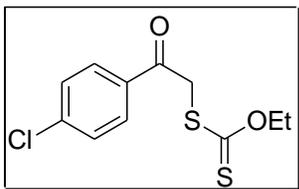
Materiales. El tetrahidrofurano (THF) fue destilado de sodio/benzofenona inmediatamente antes de usarse. El cloruro de metileno (CH_2Cl_2) fue destilado de hidruro de calcio. El tri-*n*-propilborano y trifenilborano, fueron preparados según las referencias bibliográficas y todas las materias primas empleadas para prepararlos fueron previamente purificadas. La solución en THF de trietilborano (Aldrich; 1M), el diazoacetato de etilo (Aldrich) y el peróxido de dilauroilo (Aldrich) se utilizaron sin purificación adicional. Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina, utilizando una lámpara de radiación ultravioleta. La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. El hexano y el acetato de etilo son grado reactivo.

Caracterización de los productos. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 y en un espectrómetro marca Varian modelo Gemini-200. Los espectros de IR se hicieron en solución (CHCl_3) o película en un espectrómetro FT-IR marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMSAX505HA. Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes: s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple, q = señal cuádruple, m = señal múltiple.

Procedimiento General para la síntesis de Xantatos

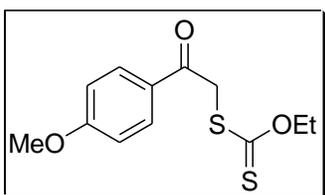
A una disolución del bromuro de alquilo (10 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le adicionó la sal de potasio del ácido *O*-etil xántico (11 mmol) a temperatura ambiente y con agitación, durante 2h. Posteriormente, se adicionó agua (10 ml) y se extrajo con AcOEt (3 X 10 ml), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se removió al vacío y se purificó por columna (SiO_2 , Hexano/AcOEt 8:2).

Ditiocarbonato de S-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil] y O-etilo (146a)



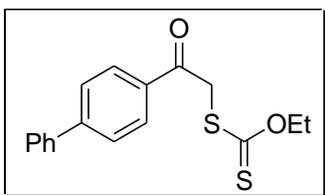
Se obtuvo a partir de la α -bromo *p*-cloroacetofenona (2.3 g, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido amarillo (93 %) con punto de fusión de 62 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.63 (s, 2H), 4.63 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.45-7.51 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.94-8.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz).

Ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil] y O-etilo (196b)



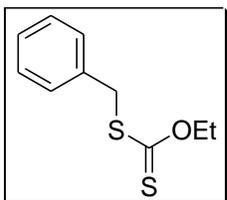
Se obtuvo a partir de α -bromo *p*-metoxiacetofenona (2.3 g, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido de color blanco (89 %) con punto de fusión de 65 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.89 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.63 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.95-6.96 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.99-8.02 (d, 2H, J = 8.6 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.7, 43.3, 55.5, 70.6, 113.9, 128.8, 130.8, 164.0, 190.8, 213.5.

Ditiocarbonato de S-[2-(4-difenil)-2-oxoetil] y O-etilo (196c)



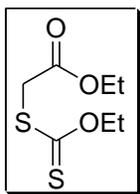
Se obtuvo a partir de α -bromo *p*-fenilacetofenona (2.7 g, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido de color amarillo (70 %) con punto de fusión de 78 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.65 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.69 (s, 2H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.61-7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70-7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.08-8.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 13.7, 43.5, 70.7, 127.3, 127.4, 128.4, 129.0, 129.0, 134.5, 139.6, 146.4, 191.9, 213.3.

Ditiocarbonato de S-bencil y O-etilo (196d)



Se obtuvo a partir de bromuro de bencilo (1.7 g, 10 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (95 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.40 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.62 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.24-7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.7, 40.4, 69.9, 127.5, 128.5, 129.3, 135.7, 213.9.

2-(Etoxitiocarboniltio)acetato de etilo (196e)

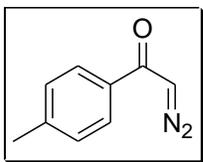


Se obtuvo a partir del 2-bromoacetato de etilo (1 ml, 10 mmol), de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (96%). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.43 (t, 3H J = 7.2 Hz), 3.92 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.65 (q, 2H, J = 7.2 Hz).

Procedimiento General para la síntesis de Diazocetonas

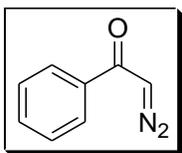
A una disolución de trifenilfosfina (1 mmol, 0.26 g) y el ácido carboxílico correspondiente (1 mmol) en THF anhidro (1 ml) a 0 °C, se le agregó lentamente una disolución de *N*-bromosuccinimida (1.1 mmol, 0.197 g) en THF anhidro (7 ml) y se dejó 15 minutos a t. a. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó rápidamente una disolución etérea de diazometano (CH_2N_2 ; 5 mmol). El baño de hielo se retiró después de 1 hora y se dejó agitando 18 h a temp. amb. El disolvente se removió a vacío, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se purificó por columna cromatográfica (SiO_2 , Hexano/AcOEt 8:2).

2-Diazo-1-(4-metilfenil)etanona (197a)



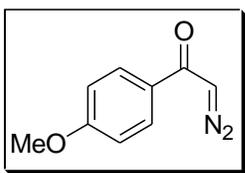
Se obtuvo a partir de ácido *p*-metilbenzoico de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido amarillo (0.15 g, 70%) con punto de fusión de 45-49°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.40 (s, 3H), 5.86 (s, 1H), 7.22-7.26 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.64-7.67 (d, 2H, J = 8.2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.5, 53.7, 126.7, 129.2, 134.1, 143.4, 186.0. IR (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3083, 2105, 1675. EM (EI, 70 eV) 160 m/z (M^+).

2-Diazo-1-feniletanona (197b)



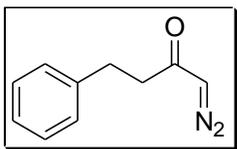
Se obtuvo a partir de ácido benzoico de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido amarillo (0.12 g, 87%) con punto de fusión de 38-40°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 5.90 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 54.1, 126.6, 128.6, 132.6, 136.6, 186.3. IR (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2110, 1620. EM (EI, 70 eV) 146 m/z (M^+).

2-Diazo-1-(4-metoxifenil)-etanona (197c)



Se obtuvo a partir de ácido *p*-metoxibenzoico de acuerdo al procedimiento general para dar un sólido amarillo (0.13 g, 75%) con punto de fusión de 71-74°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 3.85 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 53.4, 113.7, 128.7, 129.4, 163.2, 185.1. IR (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2108, 1615. EM (EI, 70 eV) 176 m/z (M^+).

1-Diazo-4-fenilbutan-2-ona (197d)

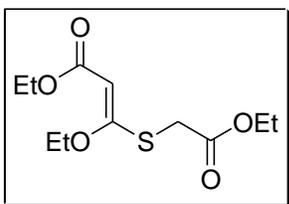


Se obtuvo a partir de cloruro de hidrocinnamoilo, de acuerdo al procedimiento de Arndt-Eistert para dar un aceite amarillo (73%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 5.15 (s, 1H, CHN_2), 7.16-7.29 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 30.9, 42.3, 54.6, 126.2, 128.3, 128.5, 140.6, 193.8. IR (sol/ CHCl_3) 2105, 1639. EM (EI, 70 eV) 174 m/z (M^+).

Procedimiento general para la reacción catalizada entre diazocarbonilos y xantatos

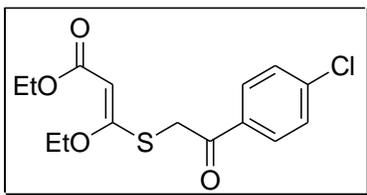
A una disolución del xantato (1.5 mmol) y de catalizador ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 5 mol% o $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 10 mol%) en 1,2-dicloroetano (2 ml) con agitación y a reflujo, se le agregó por medio de una jeringa y goteando lentamente una disolución de diazocarbonilo (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml). Se dejó la mezcla de reacción agitando 2h. El disolvente se removió a vacío y se purificó por columna cromatográfica (SiO_2 , Hexano/ AcOEt 8:2).

3-Etoxi-3-etoxicarbonilmetilsulfanilacrilato de etilo (188a)



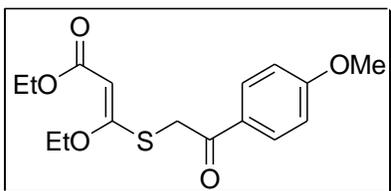
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (1 mmol) y 2-(etoxitiocarboniltio)acetato de etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (76 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.27 (t, 6H, J = 8 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.52 (s, 2H), 3.99 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.18 (q, 4H, J = 8 Hz), 5.2 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 13.7, 13.9, 14.3, 31.7, 59.5, 61.3, 67.2, 89.5, 167.5, 169.3, 170.0. IR (película) 2983, 1734, 1623 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 262 m/z (M^+).

3-[2-(4-Clorofenil)-2-oxoetilsulfanil]-3-etoxiacrilato de etilo (188b)



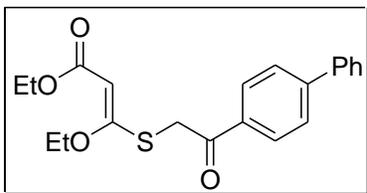
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (1 mmol) y ditiocarbonato de S-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil] y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (82 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.16 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.92 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.19 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.19 (s, 1H) 7.45 - 7.47 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.91 - 7.94 (d, 2H, J = 8.7 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.8, 14.4, 36.1, 59.6, 67.3, 89.8, 129.0, 129.8, 134.2, 139.9, 167.4, 169.5, 192.5. IR (película) 3020, 1732, 1688, 1563 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 328 m/z (M^+).

3-Etoxi-3-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilsulfanil]acrilato de etilo (188c)



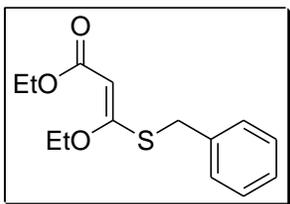
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (1 mmol) y ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil] y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (42 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.21 (q, 2H, J = 7 Hz), 3.80 (s, 2H), 4.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.42 (s, 1H) 6.84 - 6.88 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.95 - 8.01 (d, 2H, J = 9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.6, 14.1, 34.9, 55.2, 61.6, 70.4, 111.1, 114.0, 125.9, 130.8, 159.9, 164.0, 169.4, 192.1. IR (película) 2981, 1734, 1678, 1510 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 324 m/z (M^+).

3-(2-Difenil-4-il-2-oxoetilsulfanil)-3-etoxiacrilato de etilo (188d)



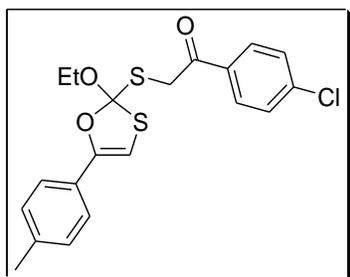
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (1 mmol) y ditiocarbonato de S-[2-(4-difenil)-2-oxoetil] y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (24 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.46 (s, 2H), 4.22 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.58 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.64 (s, 1H), 7.32 - 7.66 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.6, 14.1, 34.9, 61.7, 70.5, 113.7, 124.7, 126.9, 127.3, 128.8, 132.3, 140.3, 141.2, 147.3, 169.2, 192.1. IR (sol/ CHCl_3) 2998, 1738, 1685 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 370 m/z (M^+).

3-Bencilsulfanil-3-etoxiacrilato de etilo (188e)



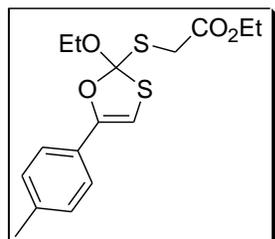
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (1 mmol) y ditiocarbonato de S-bencil y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (36 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 4.08 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 5.15 (s, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.0, 14.4, 33.8, 59.4, 66.9, 88.9, 127.0, 128.3, 128.9, 137.5, 167.5, 171.6. IR (película) 2930, 1694, 1557 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 266 m/z (M^+).

1-(4-Clorofenil)-2-(2-etoxi-5-*p*-tolil-[1,3]oxatiol-2-ilsulfanil)-etanona (193a)



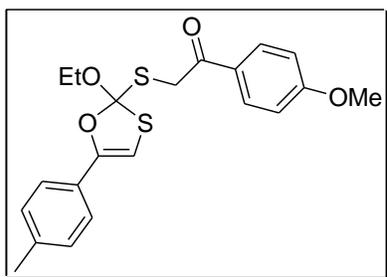
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (1 mmol) y el ditiocarbonato de S-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil] y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (36 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.38 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.5 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.52 - 7.11 (m, 6H), 8.0 - 7.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.6, 21.7, 38.5, 48.0, 56.7, 70.4, 114.1, 128.9, 129.0, 129.3, 130.2, 133.2, 138.6, 140.1, 144.9, 192.5. EM (EI, 70 eV) 406 m/z (M^+).

(2-Etoxi-5-*p*-tolil-[1,3]oxatiol-2-ilsulfanil)acetato de etilo (193b)



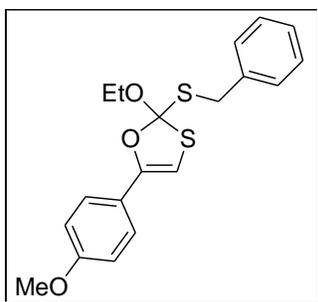
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (1 mmol) y 2-(Etoxitiocarboniltio)acetato de etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (20 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, J = 7 Hz), 4.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.51 (s, 1H), 7.15 - 7.12 (d, 2H), 7.88 - 7.85 (d, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.6, 14.1, 21.7, 29.3, 34.9, 61.7, 70.5, 112.4, 124.2, 127.9, 129.1, 129.3, 129.5, 130.0, 130.5, 138.5, 147.8, 169.3. IR (sol/ CHCl_3) 2917, 2850, 1732, 1468 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 340 m/z (M^+).

1-(4-Metoxifenil)-2-(2-etoxi-5-*p*-tolil-[1,3]oxatiol-2-ilsulfanil)etanona (193c)



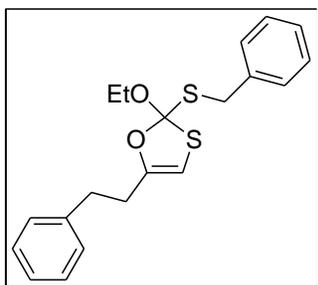
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (1 mmol) y el ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil] y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (27 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.51 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.48 (s, 1H), 6.98 - 6.9 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.14 - 7.09 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.29 - 7.23 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.98 - 7.91 (d, 2H, J = 9.2 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.6, 21.2, 38.3, 55.5, 70.4, 112.0, 113.9, 124.2, 127.9, 128.9, 129.2, 129.4, 130.5, 131.1, 138.4, 147.8, 163.9, 192.3. EM (EI, 70 eV) 402 m/z (M^+).

2-Bencilsulfanil-2-etoxi-5-(4-metoxifenil)-[1,3]oxatiol (193d)



Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metoxifenil)-etanona (1 mmol) y ditiocarbonato de S-bencil y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (27 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.4 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.26 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.83 - 6.81 (d, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 13.7, 37.9, 55.3, 70.4, 112.1, 114.0, 125.6, 126.3, 127.4, 128.6, 128.9, 137.1, 146.9, 159.6. IR (sol/ CHCl_3) 3027, 2928, 1510 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 360 m/z (M^+).

2-Bencilsulfanil-2-etoxi-5-fenil-[1,3]oxatiol (193e)

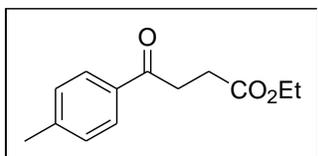


Se obtuvo a partir de 1-diazo-4-fenilbutan-2-ona (1 mmol) y el ditiocarbonato de S-bencil y O-etilo (1.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite amarillo (20 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.41 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.77 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.8 (s, 2H), 4.52 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.55 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.7, 32.7, 34.9, 37.7, 70.2, 112.8, 126.1, 127.3, 128.4, 128.5, 128.9, 137.3, 140.6, 149.6. IR (sol/ CHCl_3) 3016, 2930 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 358 m/z (M^+).

Procedimiento general para la reacción entre diazocetonas y xantatos vía radicales

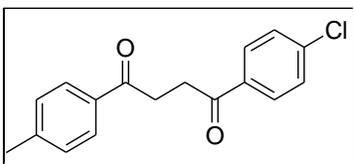
Se preparó una disolución del xantato (1 mmol) y de diazocetona (2 mmol) en tolueno (3 ml) con agitación y a reflujo, se le agregó DLP (1.2 mmol) dividido en 6 partes, cada hora hasta un total de 6h. El disolvente se removió al vacío, se adicionó acetonitrilo (3 ml) y se filtró en celita. Se purificó por columna cromatográfica (SiO₂, Hexano/AcOEt 8:2).

4-Oxo-4-*p*-tolilbutirato de etilo (212a)



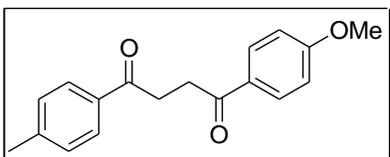
Se obtuvo a partir de 2-(etoxitiocarbonil)acetato de etilo (1 mmol) y de 2-diazo-1-(4-metilfenil)etanona (2 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite incoloro (24 %). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁹ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.29 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.24 - 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.87 - 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.2, 21.6, 29.7, 33.2, 60.6, 128.1, 129.2, 134.3, 143.9, 173.4, 197.7.

1-(4-clorofenil)-4-*p*-tolilbutan-1,4-diona (212b)



Se obtuvo a partir del ditiocarbonato de S-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil] y O-etilo (1 mmol) y de 2-diazo-1-(4-metilfenil)etanona (2 mmol) de acuerdo al procedimiento para dar un aceite incoloro (67 %). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹¹⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 2.42 (s, 3H), 3.38 - 3.47 (m, 4H), 7.26 - 7.29 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.43 - 7.49 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.81-7.92 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 21.6, 32.4, 32.5, 128.2, 128.9, 129.3, 129.5, 134.2, 135.1, 139.5, 144.0, 197.6, 198.1.

1-(4-metoxi-fenil)-4-*p*-tolil-butan-1,4-diona (212c)



Se obtuvo a partir del ditiocarbonato de S-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil] y O-etilo (1 mmol) y de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (2 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar un aceite (20 %). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹¹¹ ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ = 2.41 (s, 3H), 3.28 - 3.45 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.88 - 6.92 (d, 2H), 7.2 - 7.3 (d, 2H), 7.81 - 8.05 (m, 4H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.6, 36.9, 55.4, 113.7, 128.2, 129.2, 129.6, 130.3, 134.0, 143.8, 163.6, 196.1, 197.3.

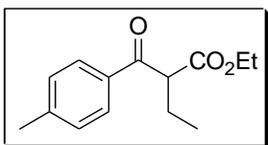
Procedimiento general para la síntesis de trialquil y triarilboranos

Se cortó finamente Mg y se dejó en la estufa durante 2 h. Se colocó en un matraz de bola seco el Mg (3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 eq.), THF anhidro y un cristal de yodo. Se dejó en el sonicador agregando bromopropano (3 eq.) o bromobenceno (3 eq.) lentamente. La decoloración del yodo se observó al adicionar 0.5 ml de bomuro y el THF refluya. Luego de 10 min. se apagó el sonicador y se dejó asentar las sales de Mg, se separó la fase etérea con el producto y se lavaron las sales con más THF. Se guardó la solución bien sellada y refrigerada. La concentración fue de 0.5 M según Brown.

Procedimiento General para la síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos

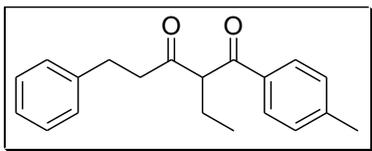
Se preparó una disolución del cloruro de ácido (1 eq) en 3 ml de THF anhidro y bajo atmósfera inerte, se adicionó el trialquiborano 1 M (3 eq) con jeringa y se agitó a temperatura ambiente, se adicionó lentamente una disolución de la diazocetona (1 eq) en THF anhidro (2 ml) observándose el desprendimiento de N_2 . La reacción se monitoreó por TLC y se detuvo cuando la diazocetona se consumió completamente (3-5h). Se evaporó el disolvente y se purificó el producto por columna (SiO_2 , Hexano/ AcOEt 9:1).

2-(4-Metil-benzoil)-butanoato de etilo (219a)



Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (0.1 g, 0.88 mmol) al reaccionar con Et_3B 1M en THF (2.6 mmol) y cloruro de *p*-toluilo (0.13 g, 0.88 mmol) de acuerdo al procedimiento para dar un aceite incoloro (88%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.99 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.18 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.25-7.28 (dd, 2H, J = 8.1 Hz), 7.87 - 7.90 (dd, 2H, J = 8.1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 12.1, 14.0, 21.6, 22.4, 55.7, 61.2, 128.7, 129.4, 133.9, 144.3, 170.1, 194.8; IR (película) 1738, 1683 cm^{-1} ; HRMS (EI, M^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ 235.1334, encontrado 235.1335.

5-Fenil-1-*p*-tolilpentan-1,3-diona (219b)



Se obtuvo a partir de 1-diazo-4-fenilbutan-2-ona (0.1 g, 0.57 mmol) al reaccionar con Et₃B 1M en THF (1.8 mmol) y cloruro de *p*-toluilo (0.08 g, 0.57 mmol) de acuerdo al procedimiento para dar un aceite incoloro (27%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0.89 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.59 (m, 2H, J = 7.2 Hz), 2.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.16-7.32 (m, 7H), 7.98 - 8.05 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 13.7, 17.2, 21.7, 21.8, 29.7, 44.2, 44.9, 128.3, 128.4, 129.2, 129.5, 130.2, 130.6, 141.1, 144.5, 145.5, 162.5, 191.3, 210.2; IR (película) 3453, 2924, 1695 cm⁻¹. EM (EI, 70 eV) 294 m/z (M⁺).

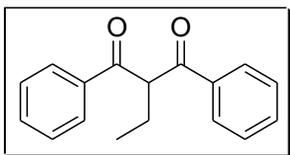
Procedimiento General para la síntesis de aldoles

Se preparó una disolución del aldehído (1 eq) en 3 ml de THF anhidro y bajo atmósfera inerte, se adicionó el trialquiborano 1 M (3 eq) con jeringa y se agitó a temperatura ambiente, se adicionó lentamente una disolución de la diazocetona (1 eq) en THF anhidro (2 ml), observándose el desprendimiento de N₂. La reacción se monitoreó por TLC y se detuvo cuando la diazocetona se consumió completamente (3-5h). Se evaporó el disolvente y se purificó el producto por columna cromatográfica (SiO₂, Hexano/AcOEt 9:1). Los productos se sometieron inmediatamente a la etapa de oxidación.

Procedimiento General para la oxidación de aldoles a 1,3-dicarbonilos

Se preparó una disolución del aldol (1 eq) en 20 ml de CH₂Cl₂, se adicionó aproximadamente 1 g de malla molecular de 4 Å seguido de PCC (5 eq) a 0°C en baño de hielo. Se dejó agitando a temp. ambiente durante 4 h. Se diluyó con éter etílico, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. Se purificó con columna cromatográfica (SiO₂, Hexano/AcOEt 9:1).

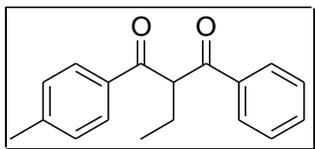
2-Etil-1,3-difenilpropan-1,3-diona (221a)



Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-feniletanona (0.15 g, 1 mmol) al reaccionar con Et₃B 1M en THF (3 ml) y benzaldehído (0.11 g, 1 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.1 g, 41%), el cual fue oxidado con PCC para dar un sólido blanco (0.06 g, 58%) con punto de

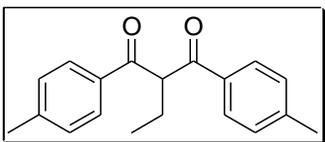
fusión de 81-85°C. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁶ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.05 (t, 3H, *J* = 7.4), 2.17 (quint, 2H, *J* = 7.4), 5.12 (t, 1H, *J* = 6.5) 7.42-7.58 (m, 6H), 7.94-7.98 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 12.8, 22.9, 58.7, 128.5, 128.8, 133.4, 136.1, 196.1.

2-Etil-1-(4-metilfenil), 3-fenilpropan-1,3-diona (221b)



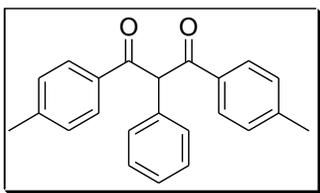
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (0.1 g, 0.625 mmol) al reaccionar con Et₃B IM en THF (1.9 ml) y benzaldehído (0.07 g, 0.625 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.095 g, 56%), el cual fue oxidado con PCC para dar un aceite transparente (73%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.04 (t, 3H, *J* = 7.4), 2.15 (quint, 2H, *J* = 7.4), 2.39 (s, 3H), 5.08 (t, 1H, *J* = 6.5), 7.25-7.23 (d, 2H, *J* = 8), 7.45 - 7.41 (t, 2H, *J* = 7.4, 7.1), 7.56 - 7.52 (t, 1H, *J* = 7.1), 7.88 - 7.86 (d, 2H, *J* = 8), 7.96 - 7.94 (d, 2H, *J* = 7.4); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 12.8, 21.6, 22.9, 58.7, 128.5, 128.7, 128.8, 129.5, 133.3, 133.7, 136.3, 144.4, 195.8, 196.2. IR (película) 3370, 3060, 2969, 2931, 2876, 1694, 1668, 1604 cm⁻¹; HRMS (EI, M⁺) calc. para C₁₈H₁₈O 267.1385, encontrado 267.1382.

2-Etil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (221c)



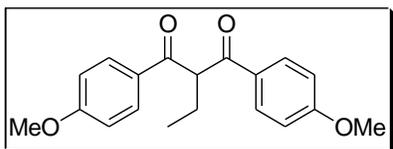
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)etanona (0.1 g, 0.625 mmol) al reaccionar con Et₃B IM en THF (1.9 ml) y p-tolualdehído (0.075 g, 0.625 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el correspondiente aldol (0.17 g, 96%), el cual fue oxidado con PCC para dar el producto como sólido blanco (0.1 g, 60%) con punto de fusión de 75-78°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.03 (t, 3H, *J* = 7.4), 2.15 (quint, 2H, *J* = 7.11), 2.38 (s, 6H), 5.0 (t, 1H, *J* = 7.3), 7.24 - 7.21 (d, 4H, *J* = 8), 7.88 - 7.85 (d, 4H, *J* = 8); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 12.8, 21.6, 22.9, 58.3, 128.7, 129.5, 133.8, 144.2, 195.9; IR (KBr) 2971, 2930, 2859, 1689, 1661, 1604, 1449 cm⁻¹; HRMS (EI, M⁺) calc. para C₁₉H₂₀O₂ 281.1542, encontrado 281.1537.

2-Fenil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (221d)



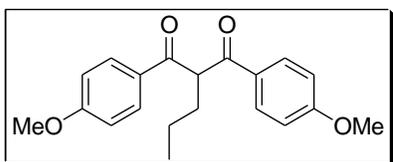
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metilfenil)-etanona (0.1 g, 0.645 mmol) al reaccionar con Ph_3B 1M en THF (3 ml) y *p*-tolualdehído (0.078 g, 0.645 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el correspondiente aldol (0.153 g, 72%), el cual fue oxidado con PCC para dar el producto como un sólido amarillo (65%) com punto de fusión de 115- 125°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.37 (s, 6H), 6.51 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (d, 2H, J = 7.3, 0.3), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.37 - 7.36 (d, 4H, J = 7.1), 7.88 - 7.85 (d, 4H, J = 8) ; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.6, 62.6, 127.8, 128.2, 128.8, 128.9, 129.4, 129.9, 133.4, 144.3, 193.5.

2-Etil-1,3-bis(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (221e)



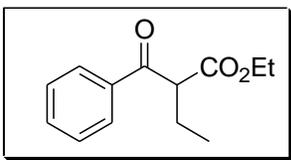
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metoxifenil)-etanona (0.1 g, 0.57 mmol) al reaccionar con Et_3B 1M en THF (1.71 ml) y *p*-anisaldehído (0.077 g, 0.57 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el correspondiente aldol (0.18 g, 98%), el cual fue oxidado con PCC para dar el producto como un aceite amarillo (0.1 g, 56%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente. ^{106}H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ = 1.03 (t, 3H, J = 7.4), 2.15 (quint, 2H, J = 7.1), 3.84 (s, 6H), 4.94 (t, 1H, J = 6.6), 6.87 (d, 4H), 7.94 (d, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 75 MHz) δ = 12.8, 23.1, 55.5, 59.2, 113.9, 129.4, 130.9, 163.7, 194.9.

2-Propil-1,3-bis(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (221f)



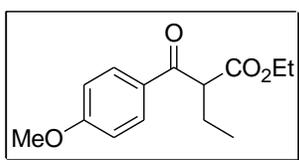
Se obtuvo a partir de 2-diazo-1-(4-metoxifenil)etanona (0.2 g, 1.136 mmol) al reaccionar con tri-*n*-propilborano 1M en THF (3 ml) y *p*-anisaldehído (0.154 g, 1.136 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.28 g, 75%), el cual fue oxidado con PCC para dar el producto como un aceite incoloro (63%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente. ^{106}H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.95 (t, 3H, J = 7.4), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 2.06 - 2.11 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 5.05 (t, 1H, J = 6.7) 6.90 (d, 4H, J = 9.0), 7.95 (d, 4H, J = 9.0); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.1, 21.5, 31.7, 55.4, 57.3, 113.9, 129.2, 130.9, 163.6, 194.8.

2-Benzoilbutanoato de etilo (223a)



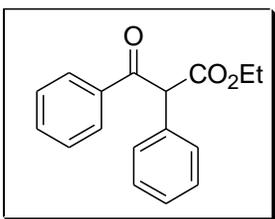
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (0.1 g, 0.88 mmol) al reaccionar con Et_3B 1M in THF (2.6 mmol) y benzaldehído (0.09 g, 0.88 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el correspondiente aldol (0.1 g, 51%), el cual fue oxidado con PCC para dar un aceite amarillo (0.035 g, 35%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.0 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.21 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.44 - 7.61 (m, 3H), 7.97 - 8.01 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 12.2, 14.0, 22.4, 55.9, 61.3, 128.6, 128.7, 133.4, 136.4, 170.0, 195.3.

2-(4-Metoxibenzoil)butanoato de etilo (223b)



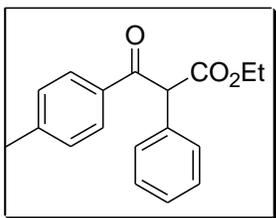
Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (0.1 g, 0.88 mmol) al reaccionar con Et_3B 1M in THF (2.6 mmol) y *p*-anisaldehído (0.12 g, 0.88 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.16 g, 74%), el cual fue oxidado con PCC para dar un aceite incoloro (0.057 g, 35%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.16 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.92 - 6.99 (dd, 2H, J = 9 Hz), 7.95 - 8.0 (dd, 2H, J = 9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 12.1, 14.0, 22.4, 55.5, 55.6, 61.2, 113.8, 129.4, 130.9, 163.8, 170.2, 193.6; IR (película) 1737, 1678 cm^{-1} ; HRMS (EI, M^+) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 251.128, encontrado 251.1283.

2-Fenil-3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo (223c)



Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (0.1 g, 0.88 mmol) al reaccionar con trifenilborano 1M in THF (2.6 mmol) y benzaldehído (0.09 g, 0.88 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.09 g, 38%), el cual fue oxidado con PCC para dar un aceite incoloro (0.036 g, 40%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.22 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.59 (s, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 8H), 8.11 - 7.94 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.0, 60.6, 61.7, 128.1, 128.7, 128.8, 128.9, 129.6, 130.2, 133.4, 134.8, 168.7, 193.2.

3-(4-Metilfenil)-3-oxo-2-fenilpropanoato de etilo (223d)

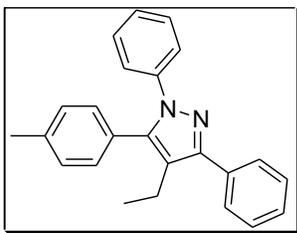


Se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo (0.1 g, 0.88 mmol) al reaccionar con trifenilborano 1M in THF (2.6 mmol) y *p*-tolualdehído (0.1 g, 0.88 mmol) de acuerdo al procedimiento general para dar el aldol (0.1 g, 40%), el cual fue oxidado con PCC para dar un aceite incoloro (0.04 g, 41%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.38 (s, 3H), 4.23 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.60 (s, 1H), 7.21-7.24 (dd, 2H, J = 8.1 Hz), 7.27 - 7.44 (m, 5H), 7.30 - 7.44 (m, 5H), 7.86 - 7.89 (dd, 2H, J = 8.4 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.0, 21.6, 60.4, 61.6, 127.9, 128.7, 129.0, 129.3, 129.5, 130.0, 133.1, 144.4, 168.8, 192.8; IR (película) 1745, 1679 cm^{-1} ; HRMS (EI, M^+) calc. Para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 283.1335, encontrado 283.1334.

Procedimiento General para la síntesis de pirazoles

Método 1) A una disolución de la dicetona (1 eq) en 40 ml de un sistema DMF/THF (3:1) se adicionó el clorhidrato de la hidrazina (3-5 eq). Se refluxa a 120 °C hasta la desaparición completa de la dicetona por TLC (8-20 h). Se enfrió y diluyó con H_2O (30 ml). Se extrajo con AcOEt (3 X 25 ml). Se combinaron los extractos y se lavó con solución saturada de LiCl (25 ml), NaHCO_3 (25 ml) y salmuera; se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró para dar un aceite. Se purificó con columna cromatográfica (SiO_2 , Hexano/AcOEt 9:1). **Método 2)** A una disolución de dicetona (1 eq) en MeCN (5 ml), se adicionó la hidracina libre (1.4 eq) y CAN (3 mol%) y se refluxo por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t. a., se removió el disolvente, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O . La fase orgánica se separó, secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó con columna cromatográfica (SiO_2 , Hexano/AcOEt 9:1).

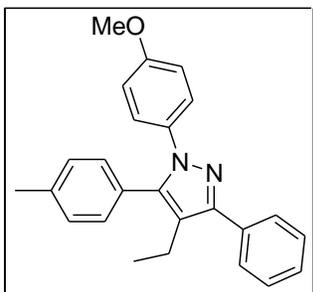
4-Etil-1,3-difenil-5-(4-metilfenil)pirazol (224a)



Se obtuvo a partir de 2-etil-1(4-metilfenil), 3-fenilpropan-1,3-diona (0.1 g, 0.37 mmol) al reaccionar con fenilhidrazina (0.56 g, 0.52 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un aceite café (0.13 g, 99%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.04 (t, 3H, J = 1.8 Hz), 2.37, 2.40(s, 3H), 2.68 - 2.63 (q, 2H, J = 1.9 Hz), 7.47 - 7.43 (m, 4H), 7.69 - 7.67(m, 8H), 7.82 - 7.80 (d, 2H, J = 1.8 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ =

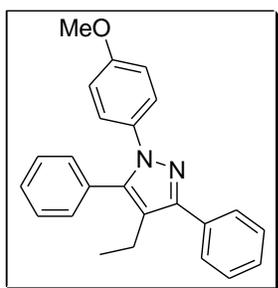
15.5, 17.0, 21.3, 126.78, 127.7, 127.76, 128.0, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.0, 130.7, 133.8, 137.5, 138.2, 139.7, 141.4, 150.6. EM (EI, 70 eV) 338 m/z (M^+).

4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-5-metilfenilpirazol (224b)



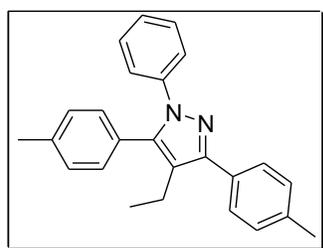
Se obtuvo a partir de 2-Etil-1(4-metilfenil)-3-fenilpropan-1,3-diona (0.1 g, 0.37 mmol) al reaccionar con el clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (0.19 g, 1.11 mmol) de acuerdo al método 1 para dar un aceite amarillo (0.081 g, 60%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.03 (t, 3H, J = 1.9 Hz), 2.37 (s, 3H), 2.65 (q, 2H, J = 1.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 6.78 (d, 2H), 7.97 - 7.1 (m, 9H), 7.67 - 7.80 (d, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 15.4, 17.0, 21.3, 55.4, 113.9, 120.4, 127.4, 128.0, 128.5, 129.2, 129.9, 130.0, 137.8, 138.3, 141.8, 149.9, 150.75, 158.55; IR (Sol CHCl_3) 2932, 2870, 1607, 1514, 1460 cm^{-1} . EM (EI, 70 eV) 368 m/z (M^+).

4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3,5-bifenilpirazol (224c)



Se obtuvo a partir de 2-etil-1,3-difenilpropan-1,3-diona (0.038 g, 0.15 mmol) al reaccionar con el clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (0.19 g, 1.11 mmol) de acuerdo al método 1 para dar un aceite amarillo (0.052 g, 98%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁶ ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.04 (t, 3H, J = 7.5), 2.65 (q, 2H, J = 7.5), 3.77 (s, 1H), 6.77 (d, 2H, J = 1.0, 2.2), 7.19 (d, 2H, J = 9.1), 7.23 - 7.48 (m, 9H), 7.78 (d, 2H, J = 8.2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 15.6, 17.1, 55.4, 113.8, 120.4, 126.1, 127.5, 127.9, 128.1, 128.41, 128.45, 130.1, 130.9, 133.4, 134.2, 141.2, 150.4, 158.2; EM (EI, 70 eV) m/z 354 (M^+).

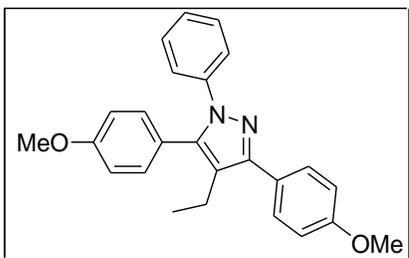
4-Etil-1-fenil-3,5-bis(4-metilfenil)pirazol (224d)



Se obtuvo a partir de 2-etil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (0.05 g, 0.178 mmol) al reaccionar con fenilhidrazina (0.036 g, 0.25 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un sólido amarillo (0.034 g, 54%) con punto de fusión de 107 - 110 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.03 (t, 3H, J = 7.5), 2.37 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.64 (q, 2H, J = 7.5), 7.11 - 7.31 (m, 11H), 7.66 - 7.69 (d, 2H); ^{13}C NMR

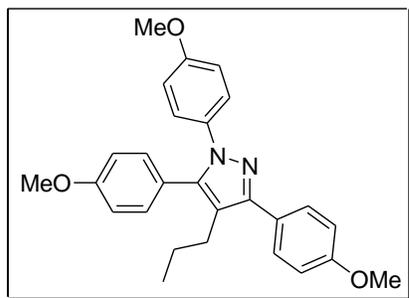
(CDCl₃, 75 MHz) δ = 15.5, 17.1, 21.3, 21.34, 120.7, 124.7, 126.6, 127.8, 127.9, 128.5, 129.1, 129.2, 129.9, 131.0, 137.3, 138.1, 140.0, 141.3, 150.7; IR (Sol CHCl₃) 3022, 2966, 2928, 1598, 1502, 1452 cm⁻¹; HRMS (EI, M⁺) calc. para C₂₅H₂₄N₂ 353.2018, encontrado 353.2016.

4-Etil-3,5-bis(4-metoxifenil)-1-fenilpirazol (224e)



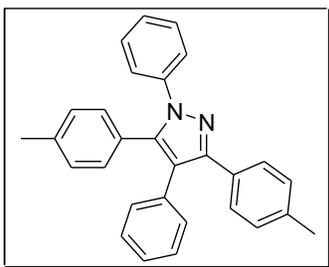
Se obtuvo a partir de 2-etil-1,3-bis(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (0.05 g, 0.16 mmol) al reaccionar con fenilhidrazina (0.032 g, 0.22 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un sólido amarillo (0.03 g, 49%) con punto de fusión de 120 - 126°C. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁶ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.04 (t, 3H, *J* = 7.6), 2.63 (q, 2H, *J* = 7.6), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (, 2H, *J* = 8.8, 2.4), 6.99 (, 2H, *J* = 8.8, 2.6), 7.17 (, 2H, *J* = 8.8, 2.4), 7.20 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.72 (d, 2H, *J* = 9.0, 2.4); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 15.5, 17.1, 55.2, 55.3, 114.1, 114.2, 120.7, 123.5, 124.8, 126.8, 127.0, 128.8, 129.2, 131.3, 140.3, 141.1, 150.5, 159.3, 159.5.

4-*n*Propil-1-(4-metoxifenil)-3,5-bis(4-metoxifenil)pirazol (224f)



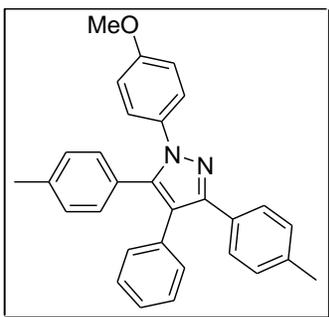
Se obtuvo a partir de 2-propil-1,3-bis(4-metoxifenil)propan-1,3-diona (0.1 g, 0.35 mmol) al reaccionar con el clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (0.14 g, 0.96 mmol) de acuerdo al método 1 para dar un sólido naranja (0.11 g, 74%) con punto de fusión de 131 - 133 °C. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁶ ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 8.31 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.01 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.1 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.45 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 159.6, 159.4, 150.8, 141.2, 140.5, 131.5, 129.3, 128.8, 127.0, 126.7, 124.8, 123.5, 120.7, 114.2, 114.1, 55.5, 55.4, 17.3, 15.8.

1,4-Difenil-3,5-di(4-metilfenil)pirazol (224g)



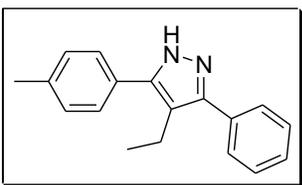
Se obtuvo a partir de 2-fenil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (0.024 g, 0.072 mmol) al reaccionar con fenilhidrazina (0.011 g, 0.1 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un aceite amarillo (0.025 g, 90%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.91 - 7.0 (dd, 4H), 7.06 - 7.12 (m, 5H), 7.19 - 7.34 (m, 5H), 7.38 - 7.41 (d, 4H, J = 2.7 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.2, 21.3, 125.3, 126.5, 127.1, 128.1, 128.2, 128.7, 128.9, 128.9, 130.2, 130.7, 133.3, 137.3, 137.9, 139.9, 141.4, 150.1; IR (Sol CHCl_3) 3057, 3024, 2922, 2856, 1596, 1496, 1433 cm^{-1} . HRMS (EI, M^+) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2$ 401.2018, encontrado 401.2019.

4-Fenil-1-(4-metoxifenil)-3,5-bis(4-metilfenil)pirazol (224h)



Se obtuvo a partir de 2-fenil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (0.04 g, 0.12 mmol) al reaccionar con el clorhidrato de *p*-metoxifenilhidrazina (0.029 g, 0.17 mmol) de acuerdo al método 1 para dar un aceite amarillo (64%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 2.28(s, 3H), 2.32(s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81-6.84(d, 2H, J = 9), 6.9 - 6.93 (d, 2H, J = 9), 6.97 - 7.0 (d, 2H, J = 8.1), 7.06 - 7.12 (m, 5H), 7.14 - 7.26 (m, 5H), 7.36 - 7.41 (d, 2H), 7.85 - 7.88 (d, 2H, J = 8.1); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.2, 21.3, 55.4, 113.9, 126.5, 126.8, 128.1, 128.3, 128.9, 128.9, 129.5, 129.9, 130.2, 130.7, 133.2, 133.4, 137.2, 137.8, 141.5, 144.3, 149.7, 158.6, 193.6; IR (Sol CHCl_3) 3042, 3014, 2928, 1697, 1606, 1515, 1461 cm^{-1} ; HRMS (EI, M^+) calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 431.2123, encontrado 431.2109.

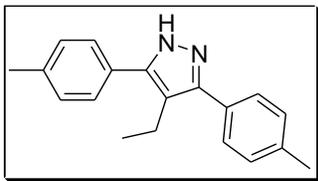
4-Etil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol (224i)



Se obtuvo a partir de 2-etil-1(4-metilfenil)-3-fenilpropan-1,3-diona (0.074 g, 0.28 mmol) al reaccionar con tosilhidrazina (0.071 g, 0.38 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un sólido amarillo (0.022 g, 35%) con punto de fusión de 86 - 96°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.08 (t, 3H, J = 2.5 Hz), 2.4 (s, 6H), 2.75 (q, 2H, J = 2.5), 7.22 - 7.26 (t, 2H, J = 2.5 Hz), 7.31 - 7.48 (m, 5H), 7.58 - 7.61 (d, 2H, J = 2.5 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 15.4, 16.7, 21.2, 117.5, 126.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6,

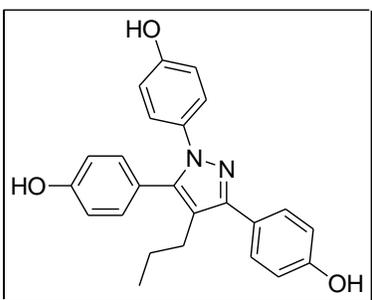
128.9, 129.4, 129.9, 132.2, 137.9; IR (Sol CHCl₃) 3450, 3229, 3015, 2970, 2931, 1721, 1509, 1463 cm⁻¹; EM (EI, 70 eV) *m/z* 262 (M⁺).

4-Etil-3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol (224j)



Se obtuvo a partir de 2-Etil-1,3-bis(4-metilfenil)propan-1,3-diona (0.16 g, 0.8 mmol) al reaccionar con tosilhidrazina (0.15 g, 0.8 mmol) de acuerdo al método 2 para dar un sólido amarillo (0.061 g, 39%) con punto de fusión de 89 - 98°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 1.08 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 2.4 (s, 6H), 2.75 (q, 2H, *J* = 7.2), 7.25 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz), 7.48 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 15.5, 16.8, 21.3, 29.7, 127.7, 129.4, 137.8; IR (Sol CHCl₃) 3188, 3024, 2963, 2925, 1723, 1509, 1447 cm⁻¹; EM (EI, 70 eV) *m/z* 276 (M⁺).

1,3,5-Tris(4-hidroxifenil)-4-propilpirazol (225)



A una solución de **224f** (0.2 g, 0.48 mmol) en CH₂Cl₂ a -78 °C, se le adicionó lentamente BBr₃ IM en CH₂Cl₂ (3-5 eq.), se dejó agitando a temperatura ambiente por 16h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le adicionó agua (25 ml). Se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó por columna y se recrystalizó de MeOH/CH₂Cl₂ para dar un sólido blanco (0.125 g, 68%) con punto de fusión de 229 – 231°C. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados anteriormente.¹⁰⁶ ¹H NMR (MeOD-*d*₄, 400 MHz) δ = 0.76 (t, 3H, *J* = 7.2), 1.33 (m, 2H, *J* = 7.6), 2.54 (t, 2H, *J* = 8), 6.7 (d, 2H, *J* = 8.8, 2.4), 6.76 (d, 2H, *J* = 6.8, 2), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.8, 2.4), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.8, 2.4), 7.05 (d, 2H, *J* = 9.2, 2.4), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.8, 2); ¹³C NMR (MeOD-*d*₄, 100 MHz) δ = 25.8, 36.4, 38.4, 127.0, 128.0, 128.5, 130.5, 134.3, 137.9, 138.9, 140.3, 141.3, 142.8, 143.3, 144.1, 144.7, 155.3, 163.6, 169.5, 170.3.

REFERENCIAS

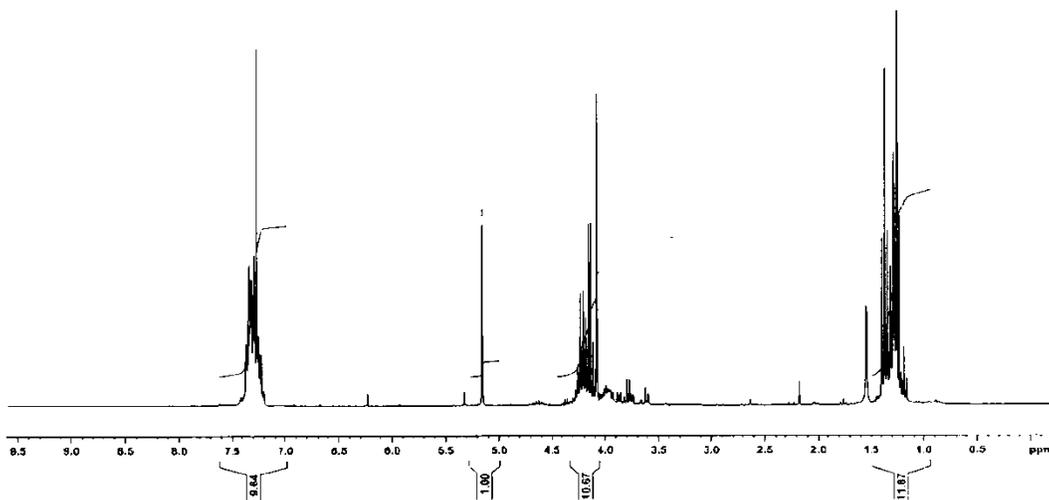
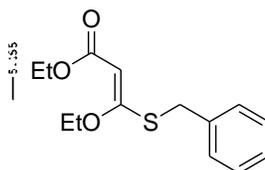
1. a) Curtius, T. *Ber.* **1883**, *16*, 2230. b) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* **1888**, *38*, 396.
2. a) Arndt, F; Eistert, B. *Ber.* **1927**, *60* (6), 1364. b) Arndt, F; Amende, J. *Ber.* **1928**, *61*(5), 1122. c) Arndt, F; Eistert, B; Amende, J. *Ber.* **1928**, *61* (8), 1949.
3. Hook, J. M.; Mander, L. N.; Urech, R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3250.
4. a) Berenbom, M; Fones, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1629. b) Bridson, J; Hooz, J. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 35.
5. Scott, L; Minton, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3757.
6. De Kimpe, M; Alcántara, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5760.
7. Bestmann, H; Soliman, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 947.
8. Dimroth, O. *Ann. Chem.* **1910**, *373*, 336.
9. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 733. b) Regitz, M. *Synthesis.* **1972**, 351.
10. Hazen, G; Weinstock, L; Connell, R. *Synth. Commun.* **1981**, *11*(12), 947.
11. Zhao, Y; Dory, Y; Soumaré, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4428.
12. Baum, J; Shook, D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*(14), 947.
13. Doyle, M. P.; Dorow, R. L. Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663.
14. Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J. Hennesy, M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283.
15. Venkatesan, H; Liotta, D; David, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(11), 3653.
16. a) Regitz, M; Hocker, J; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 179. b) Aggarwal, V; Blackburn, P; Fieldhouse, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8517.
17. Ouhia, A; René, L; Badet, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1641.
18. Marino, J. P.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 849.
19. Bamford, W. R., Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
20. House, H; Blankey, C. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 53.
21. a) Ouhia, A; René, L; Badet, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5509. b) Nakanishi, K; Singh, A; Schroeder, D. Caldwell, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2275.
22. Takamura, N; Mizoguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 227.
23. Doyle, M. P.; Mc Kervery, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds.* John Wiley & Sons, Inc. 1998. I
24. Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
25. a) Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385. b) Padwa, A.; Austin, D. J., *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797.
26. Shankar, B. K. R.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2277.
27. Solomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300.
28. Paulissenen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, Ph. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2233.
29. Ahsan, M. Q.; Bernal, I.; Bear, J. L. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 260.
30. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Loh, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.
31. Nakamura, A.; Konishi, A.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3443.
32. Tomilov, Y.; Shulishov, E. V.; Nefedov, O. M. *Synthesis*, **1990**, 246.
33. Mende, U.; Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 629.
34. Maas, G.; Werle, T.; Mayer, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 881.
35. Doering, W., Buttery, R. G.; Chaudhuri, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3224.
36. Demonceau, A.; Noels, A. F.; Teyssie, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688.

37. Wenkert, E.; Davis, L. L.; Pellicciari, R., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3242.
38. Taber, D. F.; Petty, E. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808.
39. Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.
40. Doyle, M. P.; Westrum, L. J.; Pearson, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958.
41. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
42. Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259.
43. Choi, M. W.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081.
44. a) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. b) Davies, H. M. L.; Ren, P.; Jin, Q. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3587.
45. Silverrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 179.
46. Tomilov, Y.; Kostitsyn, A. B.; Nefedov, O. M. *Synthesis*, **1990**, 46.
47. Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Dorow, R. L. *Organometal.* **1984**, *3*, 53.
48. Doyle, M. P. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 348.
49. Brown, K. C.; Kodadek, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8336.
50. Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 1247.
51. Stork, G.; Ficini, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4678.
52. Doyle, M. P.; Peterson, C. S.; Parker, D. L. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1334.
53. Doyle, M. P.; Austin, R. E.; Balley, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763.
54. Olah, G. A.; Doggweiler, H.; Felberg J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2112.
55. Nicolaev, V. A.; Korobytsyna, I. K. *Zh. Vses. Khim. Ova.* **1979**, *24*, 496.
56. Ando, W. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 179.
57. Gillespie, R. J.; Porter, A. E. A. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2624.
58. Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1245.
59. Fukada, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3435.
60. Kametani, T.; Kawamura, K.; Honda, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1324.
61. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Harn, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5119.
62. McKervey, M. A.; McCann, M.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983.
63. Doyle, M. P.; Ene, D. G.; Forbes, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4367.
64. Kharasch, M. S.; Rudy, T.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1030.
65. Doyle, M. P.; Forbes, D. C.; Stanley, S. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7210.
66. Padwa, A.; Chinn, R. L.; Zhang, Z. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3271.
67. Takano, S.; Tomita, S.; Rakahashi, T. *Synthesis*, **1987**, 1116.
68. Kim, G. C.; Kang, S. W.; Keum, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3747.
69. Büchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2371.
70. Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Teyssié, Ph. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 873.
71. Kennedy, M.; McKervey, M. A. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1047.
72. Novac, J.; Sorm, F., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 1126.
73. Wenkert, E.; Guo, M.; Porter, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203.
74. Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3000.
75. Jefford, C. W.; Zaslona, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6035.
76. McKervey, A.; Ye, T. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
77. Marshall, J. R.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1962**, 467.
78. Pellicciari, R.; Curini, M.; Fringuelli, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 440.
79. Buckley, D. J.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2193.

80. Brown, H. C.; Salunkhe, A. *Synlett*. **1991**, 684.
81. Cobb, R. L.; Mahan, J. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2597.
82. a) Connell, R. D.; Scavo, S.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5559. b) Connell, R. D.; Tebbe, M.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 17.
83. Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694.
84. Rutkowski, A.; Hennion, G.; McCusker, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 617.
85. Hennion, G.; McCusker, P.; Marra, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1768.
86. Brown, H. C.; Racherla, U. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4311.
87. a) Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936. b) Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6891. c) Hooz, J.; Morrison, G. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 868. d) Hooz, J.; Gunn, D.; Kono, H. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2371. e) Hooz, J.; Layton, R. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1105. f) Hooz, J.; Gunn, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 139.
88. Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662.
89. Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.
90. Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494.
91. a) Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 215. b) Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1790.
92. a) Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967. b) Muraki, M.; Inomata, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3200. c) Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807.
93. a) Hooz, J.; Bridson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602. b) Hooz, J.; Bridson, J. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2387. c) Pasto, D.; Wojtkowski, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1790. d) Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 189.
94. a) Hooz, J.; Morrison, G. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5695. b) Hooz, J.; Oudenes, J.; Benderly, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1347.
95. Brown, H. C.; Midland, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662.
96. Wang, J.; Yan, G.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.
97. Chugaev, L. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1775.
98. Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford University Press. 2003. I
99. Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731.
100. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.
101. Cruz-Almanza, R.; Cuevas-Yañez, E.; García, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 4815.
102. Kagi, M.; Linden, A.; Mloston, G.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* Vol. 79 (1996)
103. Nakano, H.; Ibata, T. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2009**, *184*, 1224.
104. Cuerva, J. M.; Robles, F.; Cárdenas, D.; Oltra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522.
105. Shinkai, I. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; I. Shinkai, Ed., Pergamon: Oxford UK, 1996, 1–75.
106. Lin, R.; Chiu, G.; Yu, Y.; Connolly, P. J.; Li, S.; Adams, M.; Greenberger, L. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4557.
107. Flowers, R.; Devery, J.; Mohanta, P.; Casey, B. *Synlett* **2009**, 1490.
108. Stauffer, S. R.; Coletta, C. J.; Tedesco, R.; Carlson, K. E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4934.
109. Alfonsi, M.; Aecadi, A.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9510.
110. Shen, Z.; Kau, K.; Cheong, H.; Loh, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.
111. Selvamuguran, V.; Aidhen, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6065.

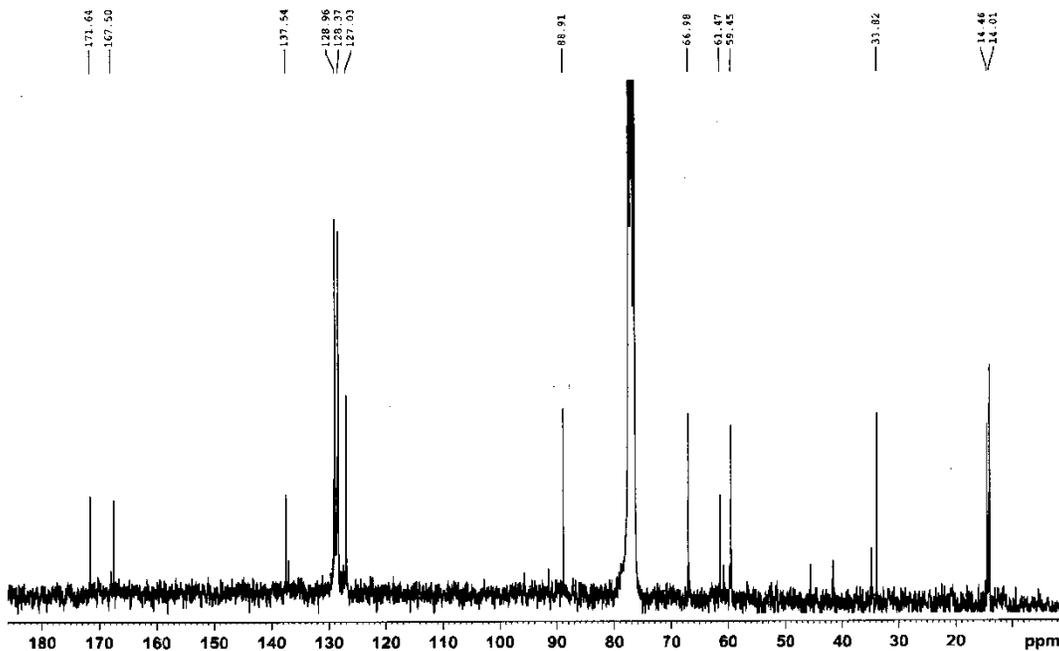
ANEXOS

UNAM INSTITUTO DE QUIMICA // H. Rios
 Dr-LD-Miranda// MA-Sanchez
 Clave: MSC-54-91-2
 No. Registro: 1932
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: RMN-1H
 Bruker Avance 300 MHz (F)
 25 08 2010

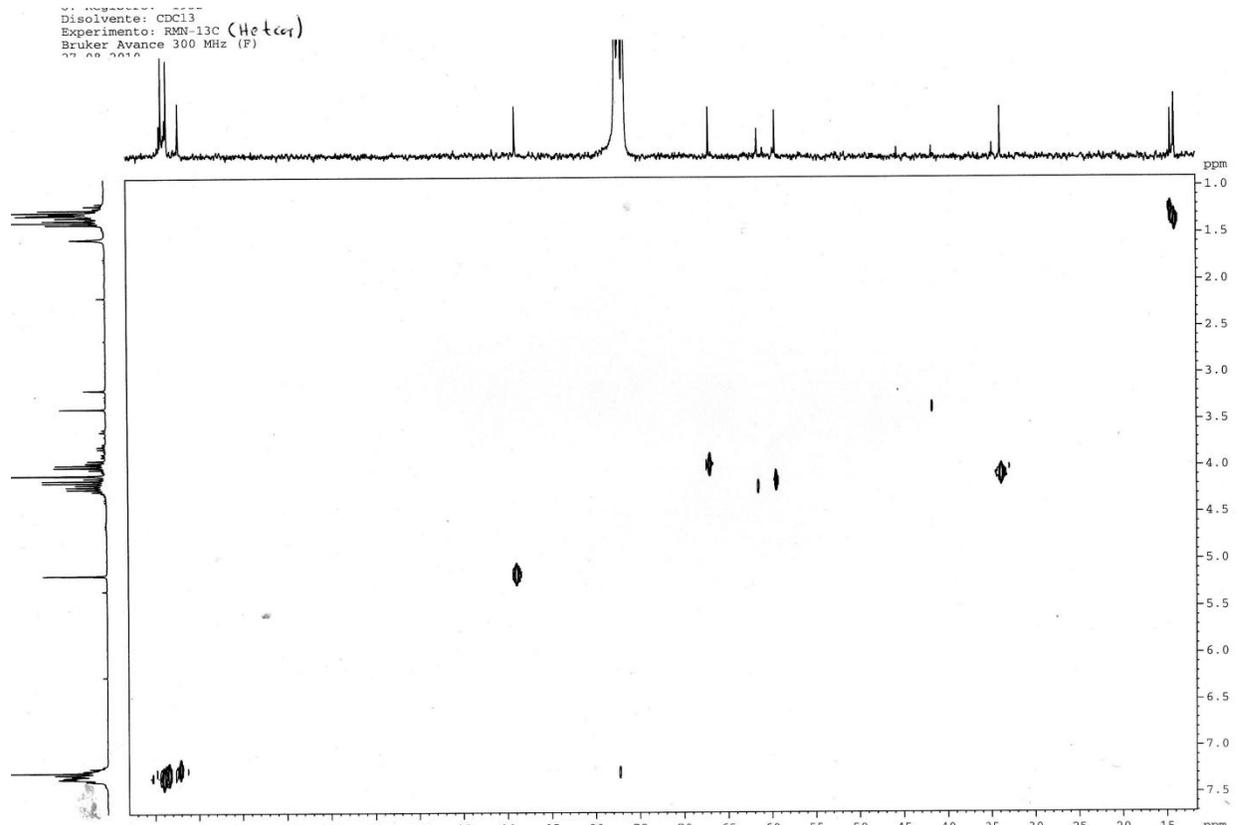


Espectro 1. RMN de ¹H de 188e

UNAM INSTITUTO DE QUIMICA // H. Rios
 Dr-LD-Miranda// MA-Sanchez
 Clave: MSC-54-91-2
 No. Registro: 1932
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento: RMN-13C
 Bruker Avance 300 MHz (F)
 27-08-2010

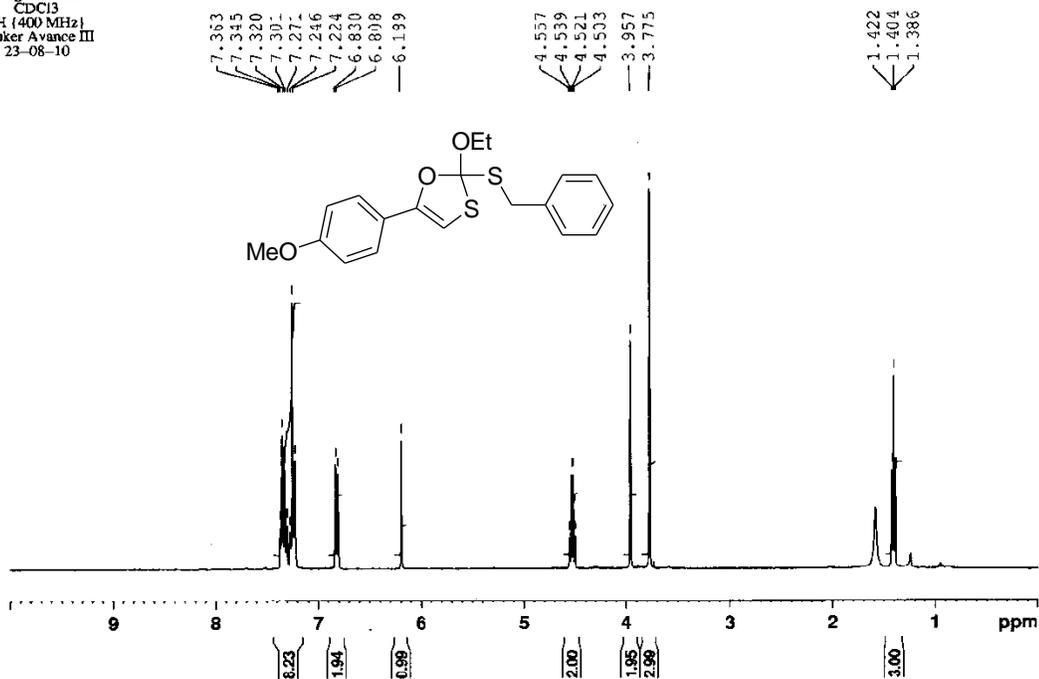


Espectro 2. RMN de ¹³C de 188e



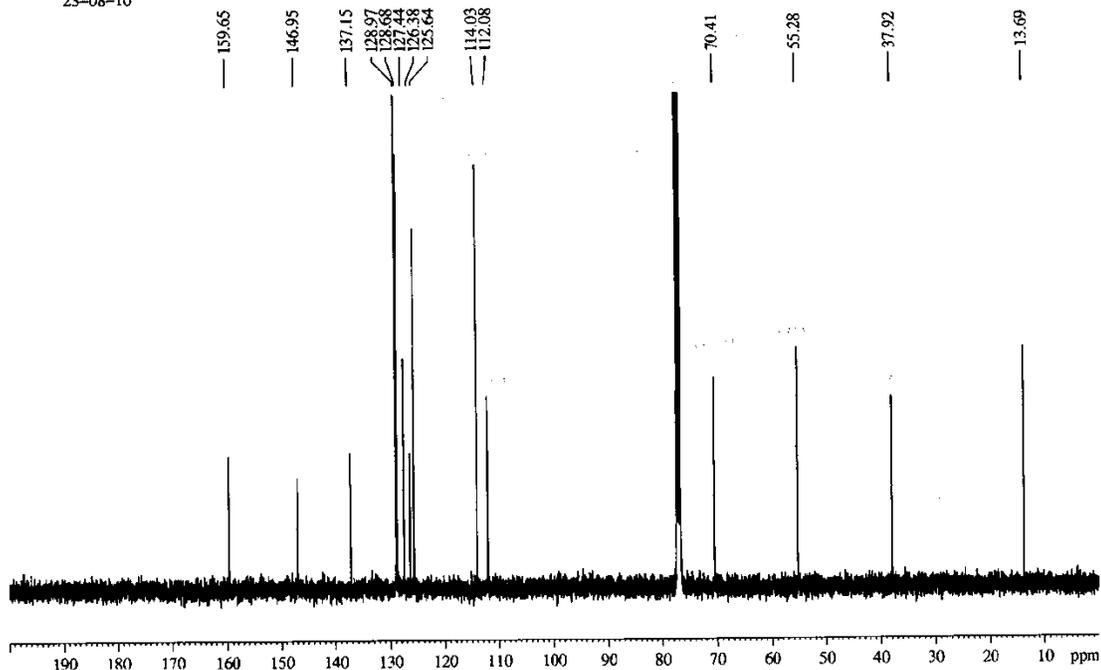
Espectro 3. HETCOR de 188e

Instituto de Química UNAM RG
 Dr. L. Miranda - Miguel
 Clave : MSC-54-90-2
 No registro : 1874
 CDCl₃
 1H (400 MHz)
 Bruker Avance III
 23-08-10



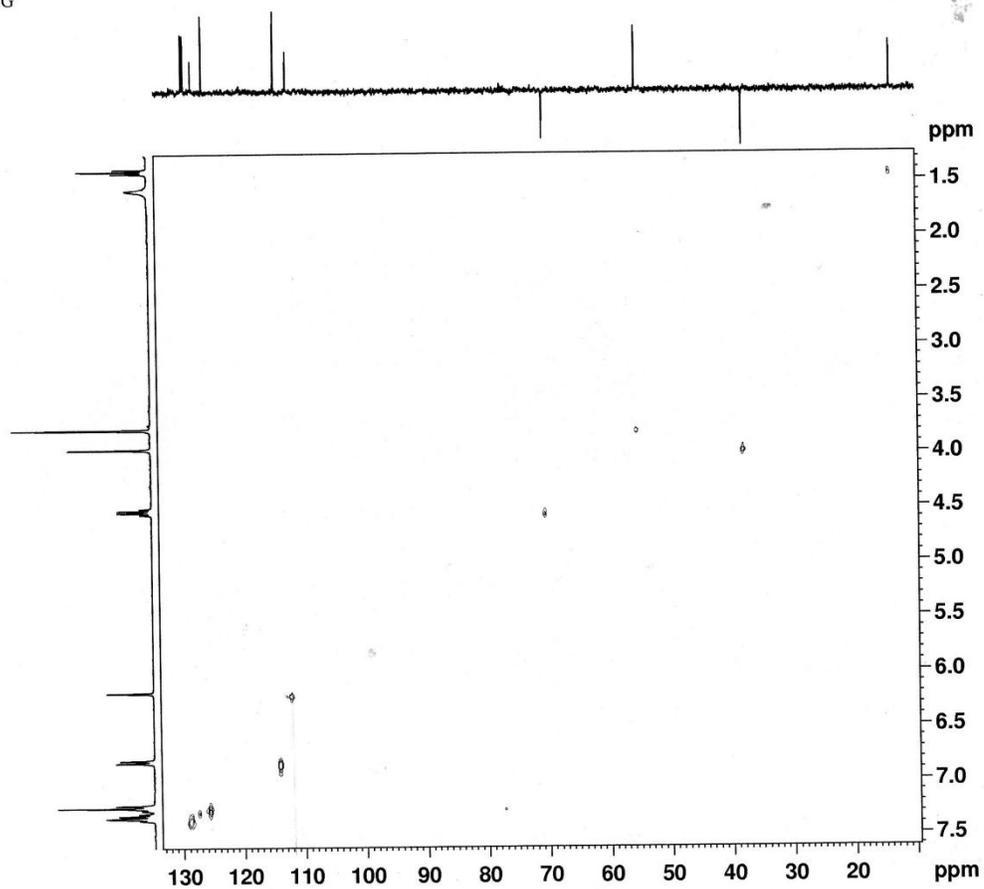
Espectro 4. RMN de ¹H de 193d

Instituto de Química UNAM RG
 Dr. L. Miranda - Miguel
 Clave : MSC-54-90-2
 No registro : 1874
 CDCl₃
 13C (100 MHz)
 Bruker Avance III
 23-08-10

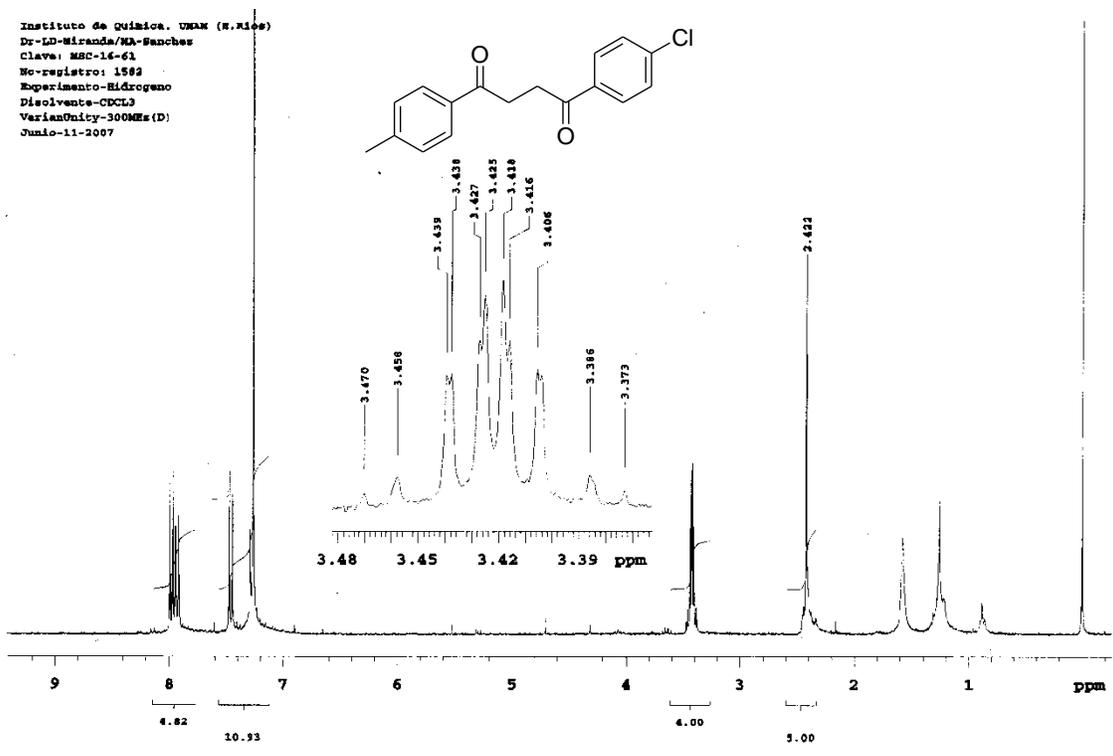


Espectro 5. RMN de ¹³C de 193d

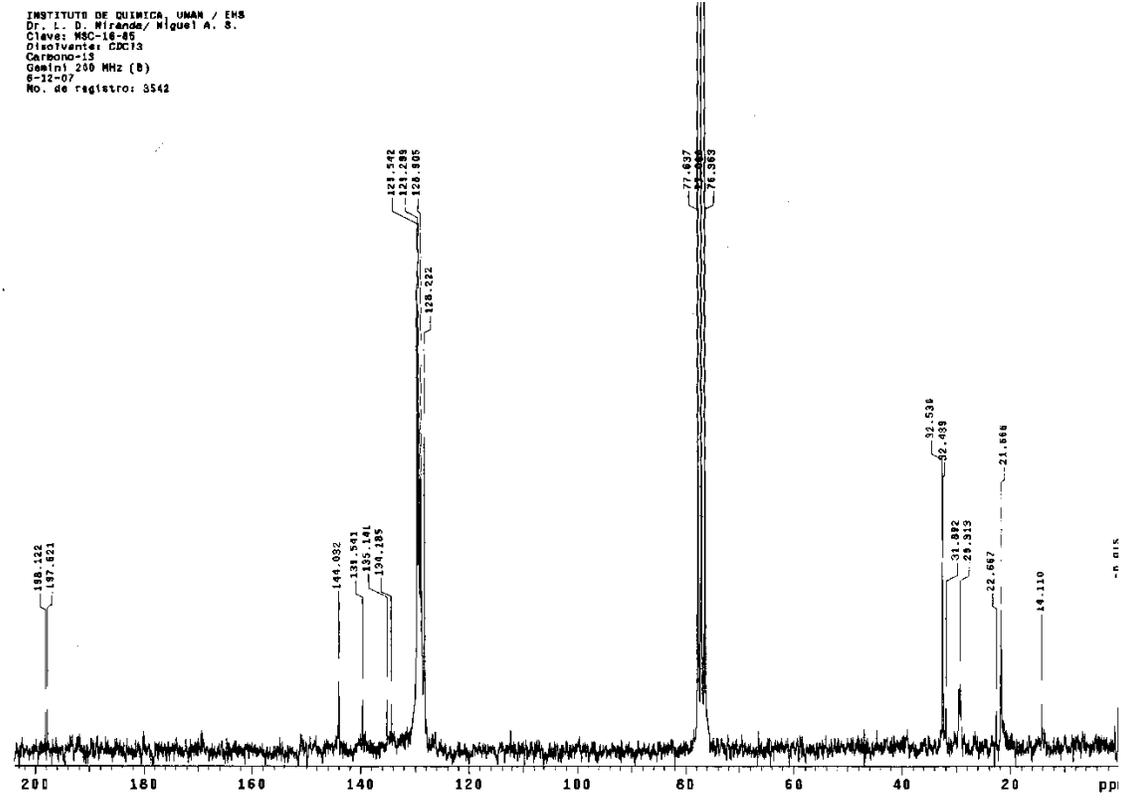
Instituto de Química UNAM RG
Dr. L. Miranda – Miguel
Clave : MSC-54-90-2
No registro : 1874
CDCl₃
HETCOR (100 MHz)
Bruker Avance III
23-08-10



Espectro 6. HETCOR de 193d

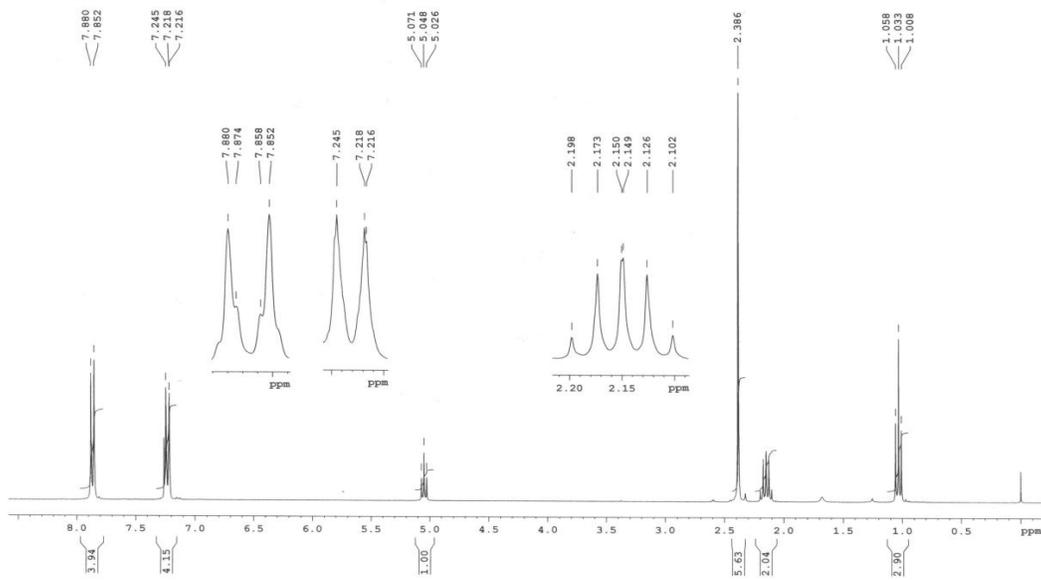
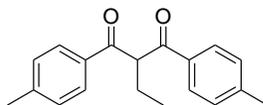


Espectro 7. RMN de ¹H de 212b



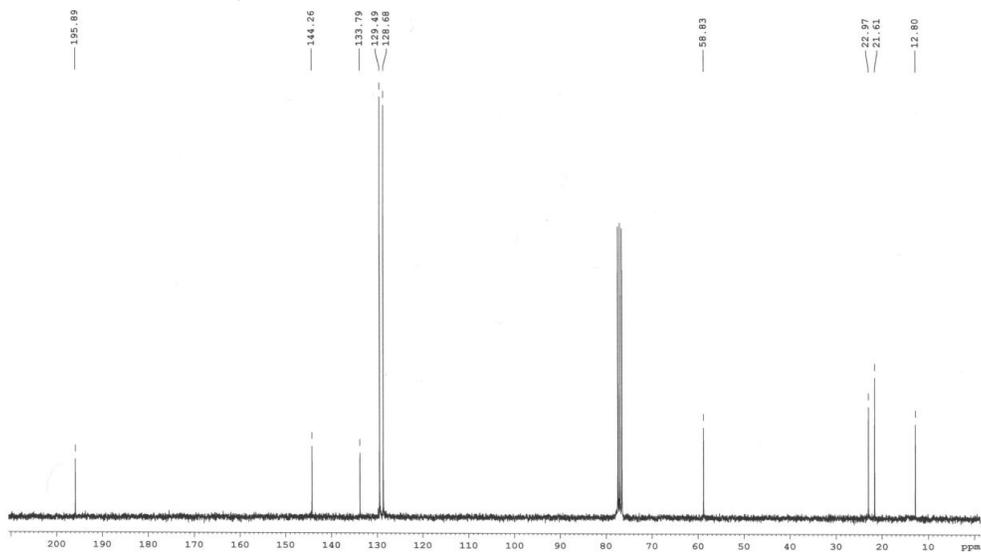
Espectro 8. RMN de ¹³C de 212b

Instituto de Química UNAM (BQC)
 Dr. L. D. Miranda / M. A. Sanchez
 Clave: MSC-54-41-1
 No. de Registro: 0791
 Experimento: 1H
 Disolvente: CDCl₃
 Bruker-Avance (F) 300 MHz
 20-Abril-2010

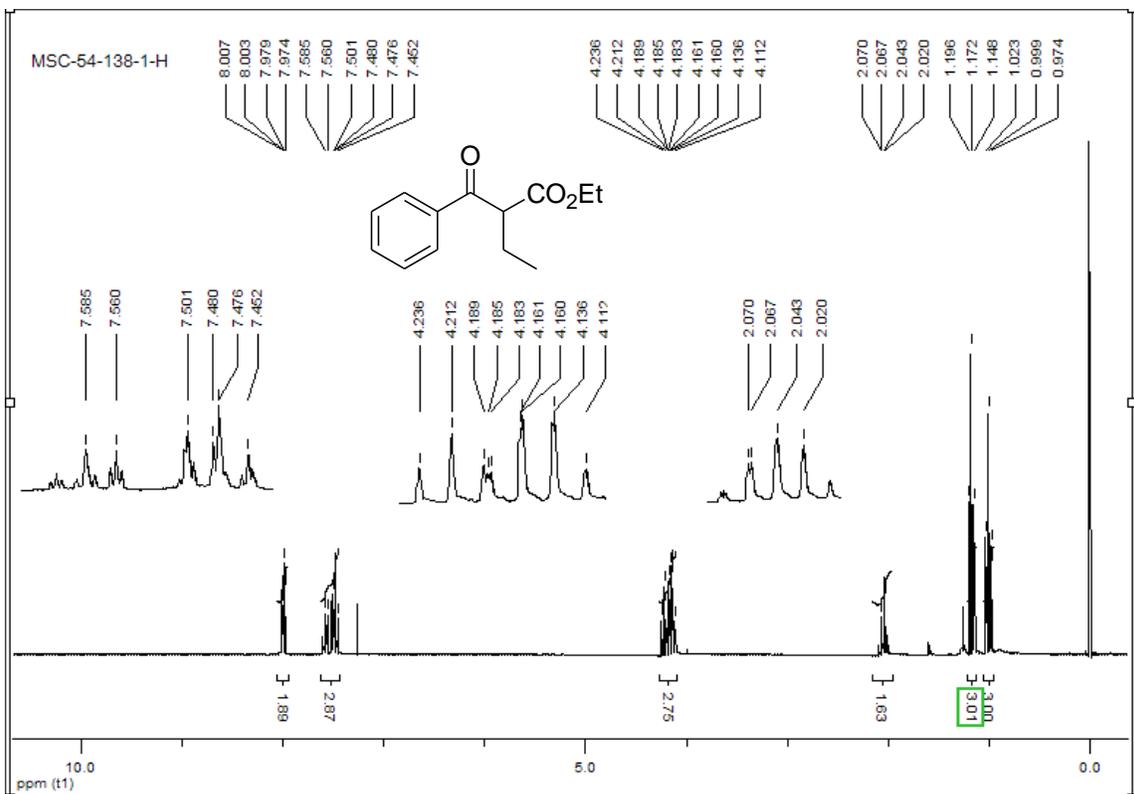


Espectro 9. RMN de ¹H de 221c

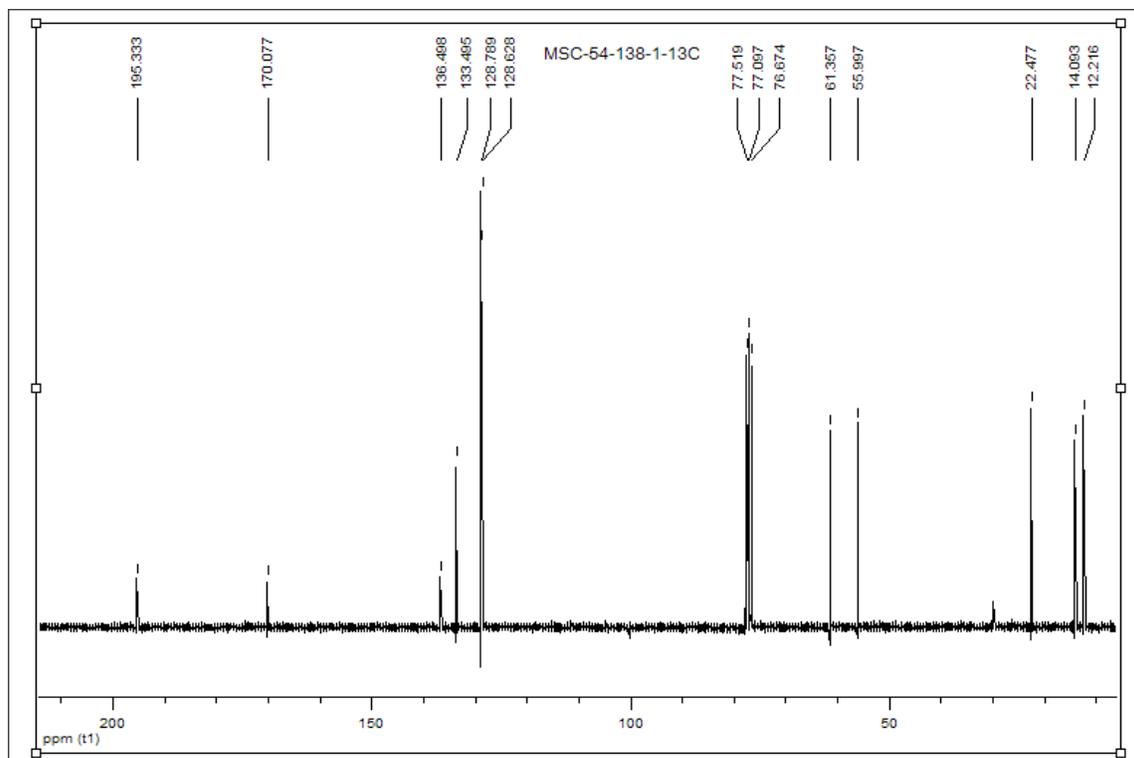
Instituto de Química UNAM (BQC)
 Dr. L. D. Miranda / M. A. Sanchez
 Clave: MSC-54-41-1
 No. de Registro: 0791
 Experimento: 13C
 Disolvente: CDCl₃
 Bruker-Avance (F) 75 MHz
 20-Abril-2010



Espectro 10. RMN de ¹³C de 221c

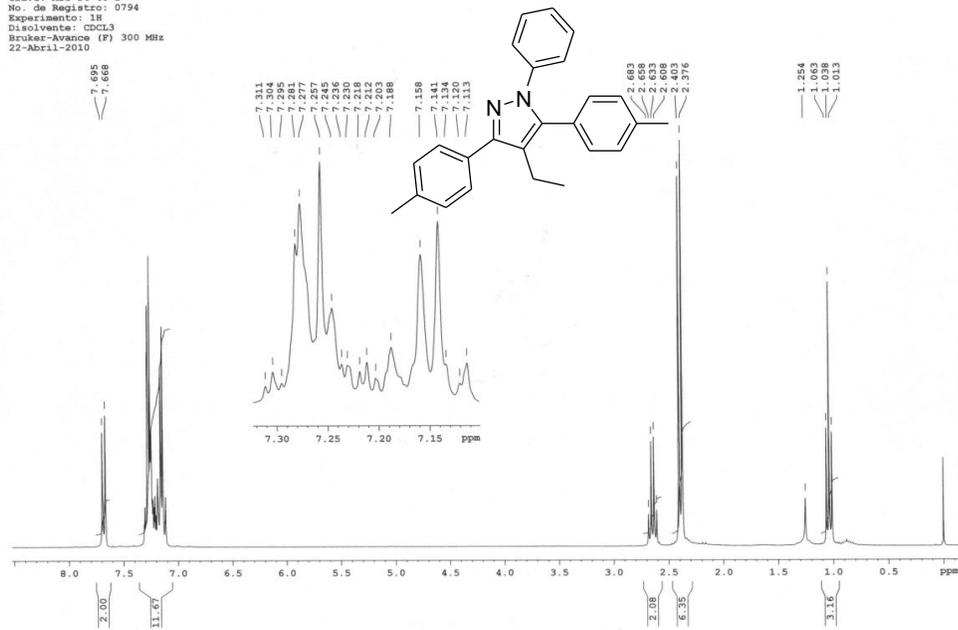


Espectro11. RMN de ^1H de 223a



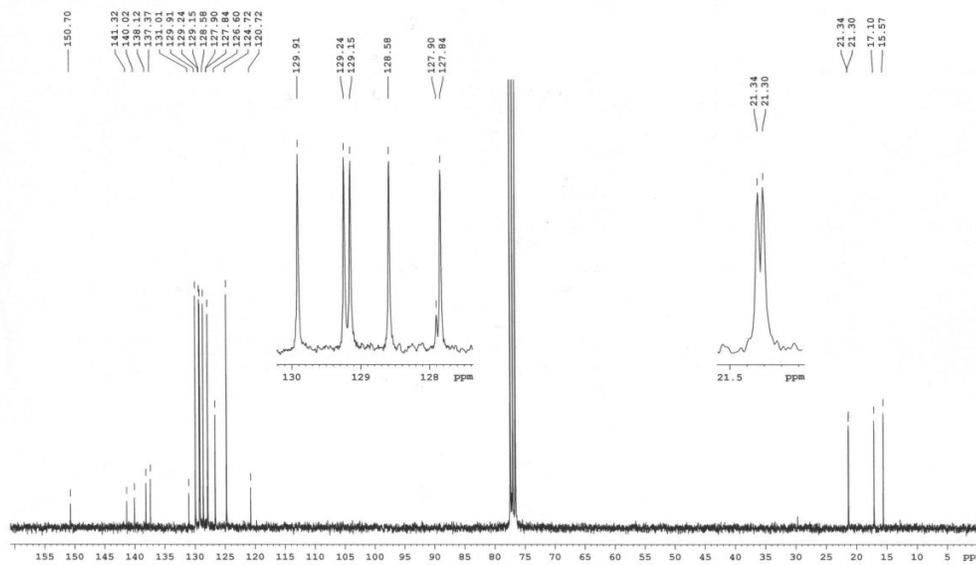
Espectro 12. RMN de ^{13}C de 223a

Instituto de Quimica UNAM (BQC)
 Dr. L. D. Miranda / M. A. Sanchez
 Clave: MSC-54-46-2
 No. de Registro: 0794
 Experimento: 18
 Disolvente: CDCl₃
 Bruker-Avance (F) 300 MHz
 22-Abril-2010



Espectro 13. RMN de ¹H de 224d

Instituto de Quimica UNAM (BQC)
 Dr. L. D. Miranda / M. A. Sanchez
 Clave: MSC-54-46-2
 No. de Registro: 0794
 Experimento: 13C
 Disolvente: CDCl₃
 Bruker-Avance (F) 75 MHz
 22-Abril-2010



Espectro 14. RMN de ¹³C de 224d