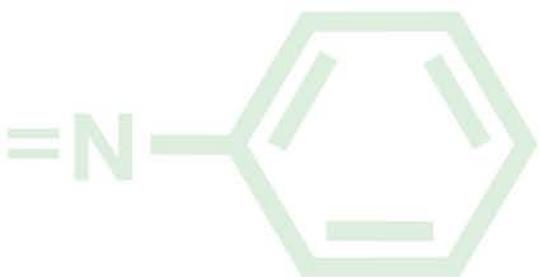




Tópicos en Química del grupo Diazo y Carbenoides

Erick Cuevas Yañez

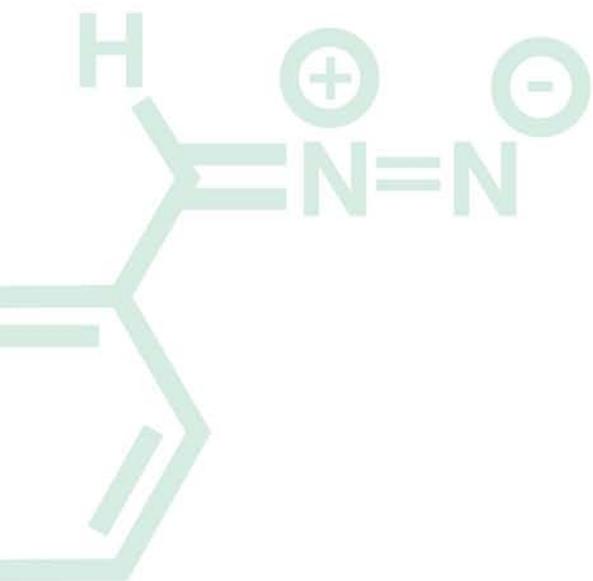


gedisa
editorial



Universidad Autónoma
del Estado de México

Erick Cuevas Yañez es Químico egresado de la UAEM y Doctor en Ciencias (UNAM) especializado en Química Orgánica, con énfasis en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos y nuevas sustancias con actividad biológica. Profesor de Tiempo Completo de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México e Investigador del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.



Erick Cuevas Yañez

TÓPICOS EN QUÍMICA DEL GRUPO DIAZO Y CARBENOIDES

Erick Cuevas Yañez

TÓPICOS EN QUÍMICA DEL GRUPO DIAZO Y CARBENOIDES



Universidad Autónoma
del Estado de México

gedisa
editorial

Tópicos en Química del grupo Diazo y Carbenoides

Erick Cuevas Yañez

Este libro no hubiera sido conformado sin la colaboración estrecha y comprometida de Carolina Perusquia Hernández, Mario A. García Carrillo y Ángel H. García Muñoz.

Primera edición: octubre de 2017, Ciudad de México, México

DR. © Universidad Autónoma del Estado de México

Av. Instituto Literario 100 Oriente
Colonia Centro
Código Postal 50000
Toluca de Lerdo, Estado de México
<http://www.uaemex.mx>

Derechos reservados para todas las ediciones en castellano.

DR. © Editorial Gedisa Mexicana, S.A.

Tepeji 86
Colonia Roma Sur
Código Postal 06760
Cuauhtémoc, Ciudad de México
México
www.gedisa-mexico.com

ISBN Universidad Autónoma del Estado de México: 978-607-422-876-2

ISBN Gedisa Editorial S.A.: 978-607-8231-21-8

ISBN libro electrónico: 978-607-422-877-9

IBIC: PNRG

Libro de investigación arbitrado por pares ciegos

Impreso y Hecho en México / Printed & Made in Mexico

En cumplimiento de la normatividad sobre el acceso abierto de la investigación científica, esta obra se pone a disposición del público en su versión electrónica en el repositorio de la UAEMex (<http://ri.uaemex.mx>) para su uso en línea con fines académicos y no de lucro, por lo que se prohíbe la reproducción parcial o total, directa o indirecta del contenido de esta presentación impresa sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito de los editores, en términos de lo así previsto por la Ley Federal del Derecho de Autor y, en su caso, por los tratados internacionales aplicables.

*A LAS VERDADERAS CHICAS SUPER-PODEROSAS:
YOLA, CARO Y MONTSE*

Índice

13	AGRADECIMIENTOS
17	PRÓLOGO
19	CAPÍTULO I. BREVE HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA QUÍMICA DEL GRUPO DIAZO EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA Y CONCEPTOS FUNDAMENTALES
	1.1. ORÍGENES DE LOS COMPUESTOS DIAZO
	1.2. REACCIONES DE LOS COMPUESTOS DIAZO: UNA VISIÓN GENERAL
	1.2.1. Reacciones de Cicloadición
	1.2.2. Reacciones de Fragmentación en medio ácido
	1.2.3. Reacciones de Esterificación
	1.2.4. Reacciones de Homologación
	1.2.5. Generación de Carbenos
	1.2.6. Generación de Carbenoides
	Referencias
57	CAPÍTULO II. SÍNTESIS DE DIAZOALCANOS
	2.1. NITROSACIÓN DE AMINAS ALIFÁTICAS
	2.2. SÍNTESIS DE DIAZOALCANOS A PARTIR DE N-NITROSOMETIL COMPUESTOS

2.3. REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO

2.4. REACCIÓN DE BAMFORD-STEVENSON

2.5. OXIDACIÓN DE HIDRAZONAS

Referencias

69

CAPÍTULO III. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

3.1. ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS

3.1.1. Acilación de Cloruros de Ácido

3.1.2. Acilación con Anhídridos

3.1.3. Acilación con Mesilatos de Acilo

3.1.4. Otros métodos de Acilación

3.1.5. Acilación de diazoalcanos mayores

3.2. REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO

3.2.1. Reacción de Transferencia de Grupo Diazo Tradicional

3.2.2. Desformilación y Transferencia de Grupo Diazo

3.3. OTROS MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

3.3.1. Reacción de Forster

3.3.2. Deshidrogenación de Hidrazonas

3.3.3. La reacción de desproporción de Bamford-Stevens de tosilhidrazonas

3.3.4. Diazotización de Aminas

3.4. MODIFICACIONES QUÍMICAS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Referencias

91	CAPÍTULO IV. INSERCIONES DE CARBENOIDES DERIVADOS DE COMPUESTOS DIAZO EN SISTEMAS AROMÁTICOS Y HETEROAROMÁTICOS 4.1. SISTEMAS MONOAROMÁTICOS 4.2. SISTEMAS HETEROAROMÁTICOS 4.2.1. Furano 4.2.2. Tiofeno 4.2.3. Pirrol e Indol 4.2.4. Imidazol y análogos Referencias
119	CAPÍTULO V. AVANCES EN EL USO DE SULFONILHIDRAZONAS COMO PRECURSORES DE COMPUESTOS DIAZO EN SÍNTESIS ORGÁNICA 5.1. ASPECTOS GENERALES 5.2. TRANSFORMACIONES FUNDAMENTALES DE TOSILHIDRAZONAS 5.2.1. Reacción de Bamford-Stevens 5.2.2. Reacción de Shapiro 5.2.3. Reducción de Tosilhidrazonas 5.3. EL USO DE p-TOLUENSULFONILHIDRAZONAS COMO PRECURSORES DE CARBENOS POR GENERACIÓN <i>IN SITU</i> DE COMPUESTOS DIAZO 5.3.1. Aplicaciones en reacciones de epoxidación 5.3.2. Aplicaciones en reacciones de azidación 5.3.3. Aplicaciones en reacciones de inserción a enlaces C-H 5.3.4. Aplicaciones en reacciones de <i>N</i> -alquilación de imidazoles catalizadas por cobre

5.3.5. Aplicaciones en reacciones de eterificación mediada por nanopartículas de plata y nanopartículas de cobre-hierro

5.3.6. Aplicaciones en reacciones de acoplamiento C-C

5.3.7. Aplicaciones en reacciones de acoplamiento con ácidos borónicos

5.3.8. Aplicaciones en la síntesis de éteres en un proceso libre de catalizadores metálicos

5.3.9. Otras aplicaciones en procesos de inserción inter e intramoleculares

Referencias

137 CONCLUSIONES

AGRADECIMIENTOS

Definitivamente existen muchas personas e instituciones con las cuales me encuentro profundamente agradecido, ya que sin su valioso apoyo, este libro no hubiera existido o bien tampoco hubiera visto la luz pública.

En primer lugar deseo agradecer a la Universidad Autónoma del Estado de México, que además de ser mi *Alma Mater*, es la institución que generosamente me abrió sus puertas y me ha brindado todo el apoyo para el desarrollo de mis proyectos, muchos de ellos relacionados con la generación de diazoalcanos y carbenoides derivados de éstos que han nutrido las páginas de este libro, y por si fuera poco, en esta ocasión me está dando la oportunidad de publicar a manera de un libro, toda la experiencia acumulada en poco más de 15 años dedicados al estudio de los compuestos diazo.

Quiero aprovechar y agradecer también a los amigos y personas que me han apoyado de varias maneras a lo largo de estos años, al Dr. Carlos Barrera Díaz por sus palabras de aliento, sus consejos y buena disposición para ayudarme en cualquier momento, al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez por su ejemplo e inspiración para los químicos orgánicos

jóvenes mexicanos, a la Dra. Rocío Gámez Montaña por escucharme pacientemente en mis momentos de desánimo, al Dr. Víctor Varela Guerrero por la infusión muy necesaria de buen humor, a la Dra. Nelly Gonzalez Rivas y el Dr. David Corona Becerril por ser no solo excelentes compañeros de trabajo en el Cuerpo Académico de Química Orgánica, si no por su apoyo incondicional durante todo momento. A todos ellos les quiero dar gracias por su amistad con todo mi aprecio y admiración.

De manera especial quiero hacer un homenaje y rendir tributo a mis mentores académicos, al Dr. Raymundo Cruz Almanza (qepd) que no solo dirigió mi tesis doctoral sino que también me impulsó a iniciar mis propios proyectos dentro de su laboratorio y grupo de investigación en el Instituto de Química de la UNAM donde tuve el privilegio de dirigir a mis primeros estudiantes, todos ellos con trabajos sobre síntesis de compuestos diazo y aplicaciones en inserciones de tipo carbenoide. En verdad muy pocas personas hacen por sus estudiantes lo que el Dr. Cruz hizo por nosotros, por lo que de corazón le envío mi gratitud, respeto y el mejor recuerdo donde quiera que se encuentre.

Otro de mis mentores que ha influido de manera fundamental en mi trabajo es el Profesor Joseph M. Muchowski, un Caballero que es profesor visitante de la UNAM, y que ha sido director de investigación y posteriormente consultor en Syntex-Roche, quien me introdujo al estudio sobre la síntesis de diazocetonas y que no solamente me transmitió generosamente parte de sus profundos conocimientos sobre química, además me dejó valiosas lecciones de sencillez y humildad en este mundo científico tan lleno de presunción y trivialidad. Gracias al profesor Muchowski, conocí la química del grupo Diazo y de las especies carbenoides, y bien puedo decir que sin las ideas que me transmitió hace casi 20 años, este libro ni siquiera se hubiera concebido. Al igual que el profesor Muchowski, el Profesor Oliver Reiser de la Universidad de Regensburg, Alemania, me dejó invaluable lecciones tanto de química como de vida durante mi estancia postdoctoral dentro de su grupo de trabajo.

Finalmente, pero no por ello menos importante, deseo expresar mi gratitud a todos los estudiantes que han trabajado en mi grupo de investigación, no solamente a Carolina, Mario y Ángel quienes participaron directamente con sus investigaciones y revisiones bibliográficas en la elaboración de este libro, también a todos mis estudiantes que con su entusiasmo y valor han creído en mí y han hecho ciencia prácticamente

de la nada: Abraham, Juan Manuel, Adriana, Marco, Alejandra, Josué, Gonzalo, Rocío, Diana, David, Nancy, Edgar, Zita, Aldo, Chucho, Janeth, Alejandro, Reyna, Jaime, Wolfgang, Ricardo, María, Bayardo, Hiram, María Teresa, Eloísa, Ivette, Juanita, Armando, Leticia, Norberto, y todos los demás integrantes que por falta de espacio (una disculpa si no los menciono a todos) han quedado fuera de estas líneas pero no así de mi corazón.

No quisiera concluir esta parte sin dejar un testimonio de mi más profundo agradecimiento a mi familia, a mi esposa Yolanda y mis hijas Carolina y Montserrat quienes han sacrificado muchas cosas personales por mi causa, y a quienes dedico esta obra. Aprecio infinitamente el apoyo incondicional que me han ofrecido en todo momento. Estoy consciente de que no he sabido ser un buen padre y esposo y que no me distingo por ser una persona emotiva o detallista, sin embargo, esta condición no significa falta de interés y menos aún de cariño, por el contrario, aprovecho estas líneas para divulgar a los cuatro vientos que ustedes son mi inspiración para seguir adelante y que siempre las llevo en mis pensamientos, y que nunca encontraré palabras suficientes ni todo el oro del mundo para agradecerles por el regalo más maravilloso que he recibido en mi vida: el amor de una familia.

PRÓLOGO

Desde su descubrimiento hace más de 100 años, el grupo Diazo ha llamado considerablemente la atención de los químicos orgánicos debido a su gran versatilidad y al descubrimiento de un cúmulo de reacciones químicas asociadas a este grupo funcional. Con el transcurso del tiempo, la cantidad de reportes que detallan sus propiedades químicas se ha incrementado exponencialmente y han contribuido de manera fundamental en el desarrollo de la química de los carbenos y los carbenoides, a tal grado que los compuestos diazo constituyen la principal fuente utilizada para la generación de estos intermediarios reactivos.

Curiosamente, el estudio de los compuestos diazo como grupo funcional se aborda de manera superficial en los cursos de Química Orgánica a nivel licenciatura, limitándose en el mejor de los casos al análisis de la reacción de Arndt-Eistert y la transposición de Wolff, implícita en esta transformación, así como las reacciones de esterificación empleando diazometano. Por tanto, la idea general que se plantea para los compuestos diazo no hace justicia al gran valor sintético que presenta esta clase de compuestos dentro de la Química Orgánica. El objetivo inicial que se pretende con este libro es mostrar la gran versatilidad de reacciones en

las cuales se encuentra involucrado el grupo diazo con una perspectiva histórica que permite visualizar cómo ha evolucionado el estado del arte del grupo diazo desde sus orígenes hasta nuestros días.

Actualmente existen muchos libros escritos en idioma inglés que proporcionan información extensa sobre la química de este grupo funcional, proporcionando métodos de síntesis y describiendo sus propiedades químicas. Este libro no pretende ser un compendio riguroso o un Tratado General sobre el tema, sino más bien un libro que aborde aspectos que son menos comunes de encontrar en la literatura. Por este motivo, procesos químicos como las reacciones de ciclopropanación o la transposición de Wolff no son analizados a profundidad, pues existen disponibles varias revisiones, todas de gran calidad, sobre estos temas. En cambio, el lector encontrará temas emergentes sobre el área como la generación *in situ* de diazoalcanos a partir de *p*-toluensulfonil hidrazonas y sus aplicaciones en procesos de inserción.

El presente libro condensa el trabajo realizado por más de 15 años en el área de compuestos diazo y carbenoides, además resume las principales líneas de investigación de los proyectos desarrollados por mis estudiantes plasmados en varias tesis a lo largo de los años, sin pretender que fuera un mero proceso de yuxtaposición (“copy & paste” dirían en estos tiempos), sino que también se ofrecieran datos actuales a través de un texto accesible y armónico.

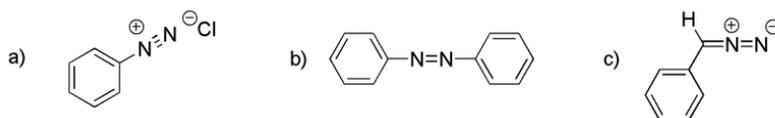
La intención final es que el lector hispanoparlante encuentre información rápida sobre los compuestos diazo y especies carbenoides para docencia e investigación, o al menos que ofrezca una ventana de oportunidades para resolver problemas en síntesis orgánica, que es el motor que origina los descubrimientos en Química Orgánica.

BREVE HISTORIA DEL DESARRO-
LLO DE LA QUÍMICA DEL GRUPO
DIAZO EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA
Y CONCEPTOS FUNDAMENTALES

Capítulo I

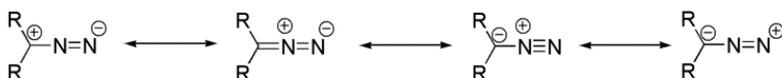
1.1 ORÍGENES DE LOS COMPUESTOS DIAZO

El término “Diazo” se refiere al grupo funcional de fórmula general $R_2C=N_2$ que contiene un enlace π entre dos átomos de nitrógeno y un átomo de carbono.¹ Como el vocablo lo indica, el prefijo “di” significa “dos,” y la terminación “azo” hace referencia a los átomos de nitrógeno y proviene de la palabra de origen griego “ázoe,” que literalmente significa “inhibidor de la vida,” siendo adaptada al español antiguo como “azoté” por Gutiérrez Bueno y J. M. De Aréjula, y que se utilizó para designar al nitrógeno en el *Méthode de Nomenclature Chimique*, publicado en 1787 por G. De Morveau y Lavoisier.² Existen un par de grupos funcionales que también presentan enlaces N-N, las sales de diazonio, RN_2^+ , y los compuestos azo, $RN=NR$, ambos ampliamente utilizados en la manufactura de colorantes (Esquema 1).³



Esquema 1. Representación de las estructuras de a) cloruro de fenildiazonio b) azo benceno c) fenildiazometano.

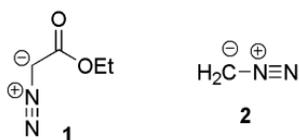
A pesar de la gran similitud estructural entre estos grupos funcionales, su comportamiento químico es muy diferente, debido a la conectividad distinta de los átomos en cada tipo de compuesto. En los compuestos diazo, hay 4 electrones π deslocalizados a lo largo de los tres centros, un átomo de carbono y dos átomos de nitrógeno (esquema 2), cosa que no ocurre entre los enlaces π de los compuestos azo ni de las sales de diazonio.⁴



Esquema 2. Estructuras de resonancia posibles para el grupo diazo.

La existencia de varias formas canónicas en los compuestos diazo, les confieren varias características físicas y químicas que los hacen tan distintos de los compuestos azo y las sales de diazonio. Una de estas características es el color, los compuestos diazo presentan colores intensos que van desde el amarillo hasta el púrpura. Esta cualidad está relacionada con las propiedades espectroscópicas. Para el caso de la espectrofotometría UV/VIS, los compuestos diazo exhiben absorciones con máximos en 410 y 270 nm, mientras que en los espectros de infrarrojo se presenta una banda de absorción característica en aproximadamente 2100 cm^{-1} que corresponde a los movimientos vibracionales de estiramiento (stretching) del enlace $\text{N}\equiv\text{N}$. La presencia de formas resonantes en los compuestos diazo define también los ángulos y longitudes de enlace en esta clase de compuestos, destacando para el diazometano los ángulos de enlace H-C-H y H-C-N de 127° y 116.5° respectivamente; la longitud del enlace C-N en el diazometano es 1.32 \AA que es más corto que un enlace C-N regular (1.47 \AA), mientras que el enlace $\text{N}\equiv\text{N}$ mide 1.12 \AA que es más largo que un triple enlace N-N convencional (1.09 \AA), reforzando la idea de que existe una deslocalización electrónica a lo largo de estos núcleos.⁵

El primer compuesto diazo plenamente identificado fue el diazoacetato de etilo (compuesto 1, esquema 3), descubierto por Theodor Curtius en 1883,⁶ mientras que el diazometano 2, el diazoalcano más simple, fue sintetizado por primera vez por Pechmann en 1894.⁷



Esquema 3. Estructuras del diazoacetato de etilo 1 y del diazometano 2.

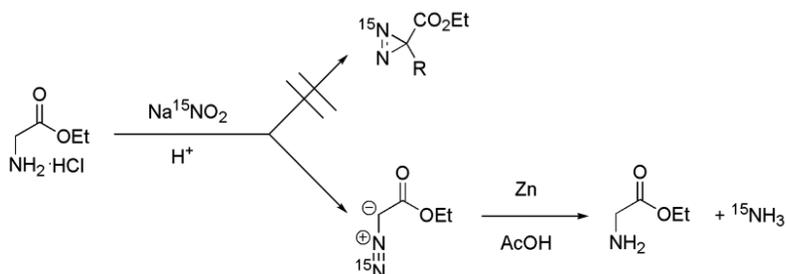
A partir de esa época y hasta la actualidad, el desarrollo de nuevos métodos para la síntesis de moléculas con este grupo funcional, pero sobre todo, de sus aplicaciones en el campo de la síntesis orgánica, ha sido vertiginoso, motivado en gran parte porque los compuestos diazo experimentan reacciones únicas que las hacen particularmente útiles para lograr determinadas transformaciones químicas. Sin embargo, este camino no ha estado exento de algunas dificultades, quizá una de las primeras fue establecer la relación estructural inequívoca de los compuestos diazo, pues existía en un principio una discrepancia sobre la distribución de los átomos que conforman el grupo diazo que podían estar ordenados como una estructura lineal o bien formando una estructura cíclica como una diazirina (Esquema 4).



Esquema 4. Estructuras iniciales propuestas para el grupo diazo, lineal (a) y cíclica (b).

En 1957, en un experimento realizado por Clusius y Luthi se demostró que los compuestos diazo poseen una estructura lineal, esto fue posible al hacer la reacción original de Curtius de nitrosación de glicinato de etilo para obtener diazoacetato de etilo utilizando nitrito de sodio marcado con ^{15}N . Posteriormente, el diazoacetato de etilo marcado isotópicamente se redujo con zinc en condiciones ácidas, y se observó que los productos obtenidos eran glicinato de etilo sin nitrógeno marcado y amoníaco que contenía en su totalidad ^{15}N , esta distribución de isótopos solamente es posible si la estructura del compuesto diazo es lineal, descartando así la posibilidad de una estructura cíclica (Esquema 5).⁸ Poco tiempo después, se logró la síntesis de las diazirinas,⁹ con lo cual fue posible comparar estos últimos compuestos con los compuestos diazo, estableciéndose así las diferencias

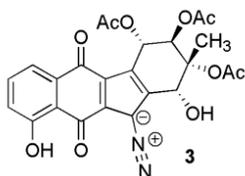
estructurales ente ambos grupos de moléculas y confirmando la linealidad en la estructura de los compuestos diazo.



Esquema 5. Reacción de generación y ruptura reductiva de diazoacetato de etilo marcado isotópicamente

Otro inconveniente que se ha observado durante el manejo de los compuestos diazo, es el riesgo que supone su uso en cantidades mayores, ya que se conoce que los compuestos diazo son potencialmente explosivos, algunos de ellos a temperaturas relativamente bajas; de hecho, el diazometano es un gas venenoso y corrosivo que reacciona violentamente con el vidrio astillado o esmerilado liberando nitrógeno y ocasionando algunos accidentes de gravedad.⁵ Esta explosividad, que no es más que un reflejo de la alta reactividad de los compuestos diazo, no ha sido una limitación para dejar de emplear estos compuestos en reacciones químicas, por el contrario, se ha convertido en una motivación para muchos grupos de investigación que desarrollan métodos cada vez más seguros para generar esta clase de compuestos.

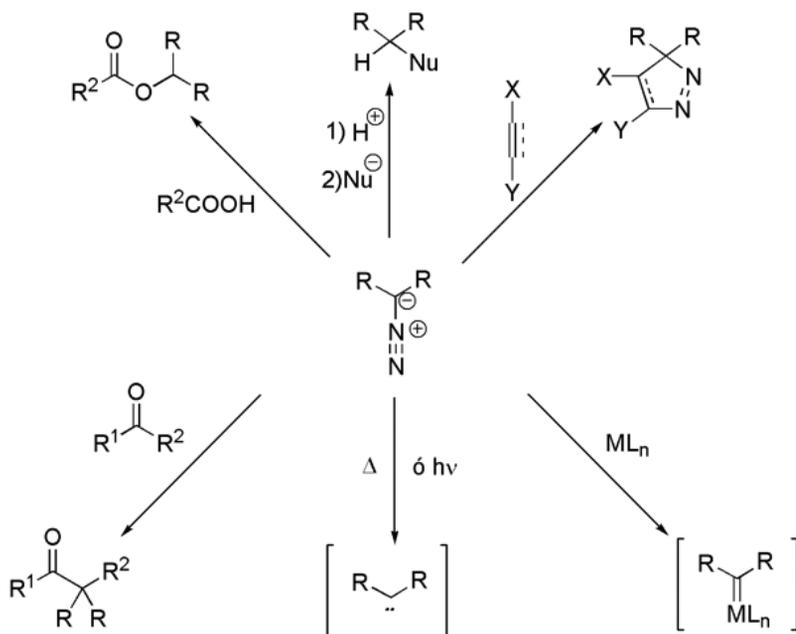
Por otro lado, aun cuando se supondría que el grupo diazo no forma parte de algún producto natural debido a su alta reactividad, se ha descubierto que el grupo diazo se encuentra presente en la estructura del grupo de antibióticos de la kinamicina, de las cuales, la estructura de la Kinamicina C (3) se representa en el Esquema 6. Cabe resaltar que a pesar de que las kinamicinas se conocen desde la década de los 70¹⁰, fue hasta 1994 que de manera independiente los grupos de Gould¹¹ y Dimitrenko¹² determinaron de manera inequívoca la estructura para esta clase de compuestos, confirmando la presencia del grupo diazo unido a un sistema de fluoreno. La síntesis total de la Kinamicina C se logró hasta 2006 por Lei y Porco.¹³



Esquema 6. Estructura de la Kinamicina C 3.

1.2 REACCIONES DE LOS COMPUESTOS DIAZO: UNA VISIÓN GENERAL

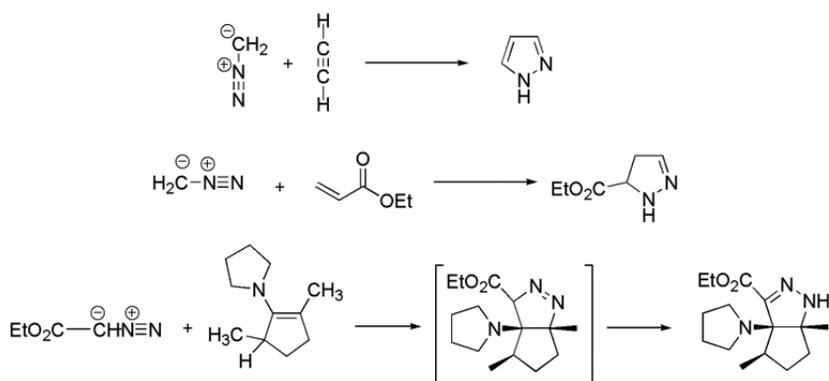
Las reacciones que experimentan los compuestos diazo se pueden agrupar de acuerdo al tipo de intermediarios o productos finales que forman, de los cuales destacan las reacciones de cicloadición, las reacciones de fragmentación en medio ácido, las esterificaciones, las reacciones de homologación, y la generación de especies carbenos y carbenoides. En el Esquema 7 se ilustran de forma genérica estas transformaciones químicas.



Esquema 7. Resumen de reacciones de los compuestos diazo.

1.2.1. Reacciones de Cicloadición

Debido a la distribución electrónica a lo largo de los átomos que lo integran, el grupo diazo presenta cargas que hacen que actúe como un compuesto dipolar en reacciones de cicloadición. Esta reactividad se ha utilizado en la formación de compuestos heterocíclicos, básicamente pirazoles y pirazolinas, a través de cicloadiciones que se clasifican como [3+2] o 1,3-dipolares. Una de las primeras reacciones reportadas en las postrimerías del siglo XIX fue la que ocurre entre el diazometano y el acetileno para formar pirazol.¹⁴ Huisgen estudió este proceso a detalle y observó una preferencia por parte de los dobles enlaces unidos a grupos electroattractores a reaccionar mas eficiente de manera similar a las reacciones de tipo Diels-Alder,¹⁵ y que ésta tendencia se muestra también en diazocetonas y diazocetoésteres. Éstos últimos también pueden reaccionar con iminas y enaminas para formar las correspondientes pirazolinas (Esquema 8).¹⁶

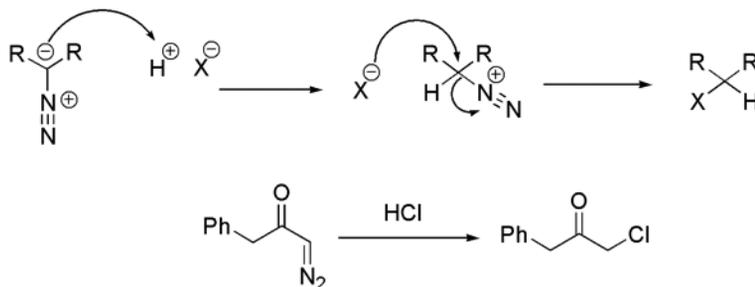


Esquema 8. Ejemplos de cicloadiciones que presentan los compuestos diazo.

1.2.2. Reacciones de Fragmentación en medio ácido

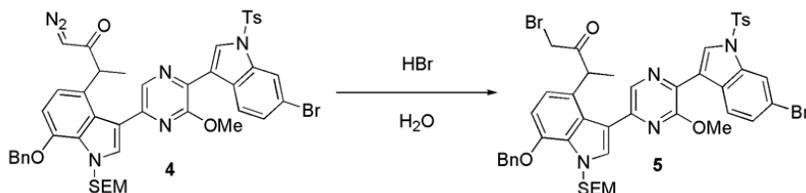
Los compuestos diazo presentan un carácter básico débil, lo cual se manifiesta al reaccionar con ácidos generando alquil diazonios altamente reactivos y que son susceptibles de ser atacados por nucleófilos débiles liberando nitrógeno.¹⁷ Éste fenómeno fue observado primeramente por

Nierenstein en 1924 al hacer reaccionar cantidades equimolares de un cloruro de ácido con diazometano.¹⁸ El método fue mejorado por McPhee y Klingsberg en la preparación de 1-cloro-3-fenilpropanona a partir de la 3-fenildiazopropanona con cloruro de hidrógeno en estado gaseoso (Esquema 9).¹⁹



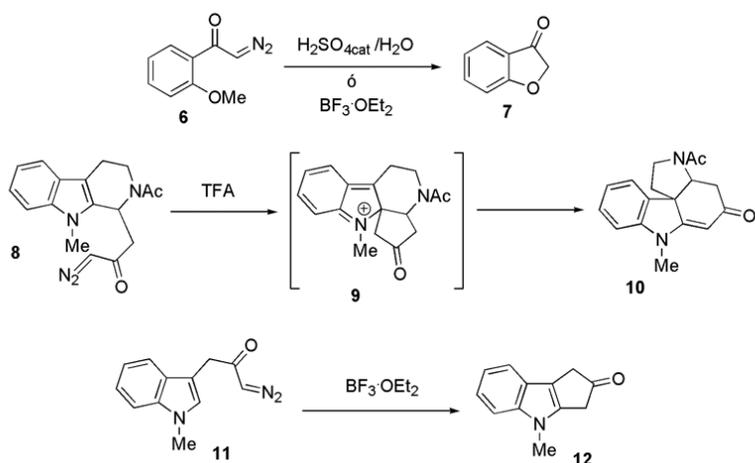
Esquema 9. Reacción de compuestos diazo con ácidos.

Éste proceso resulta general para preparar tanto clorocetonas como bromocetonas, tal como la bromocetona 5 obtenida a partir de la diazocetona 4 con ácido bromhídrico y que resultó un intermediario importante para la síntesis del alcaloide marino Dragmacidina D.²⁰



Esquema 10. Obtención de intermediarios en la síntesis de la Dragmacidina D.

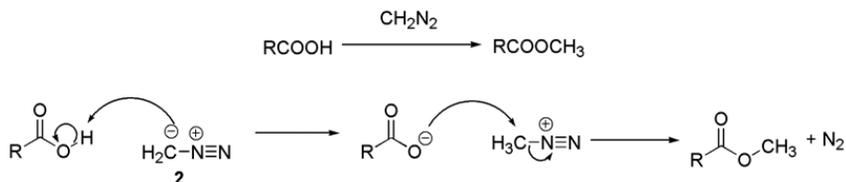
Por otra parte, se ha logrado una gran versatilidad con una gama amplia de especies nucleofílicas, que comprenden desde éteres como la molécula 6 en el esquema 11,²¹ hasta sistemas aromáticos como los indoles, ocupando diversos ácidos tal como el ácido trifluoroacético que fue usado en la transformación de la diazocetona 8 para obtener el producto de transposición 10 a través de la generación del intermediario 9,²² o bien utilizando ácidos de Lewis como el trifloruro de boro, que fue clave en el proceso de ciclación de la indolildiazocetona 11 para obtener el producto tricíclico 12 en altos rendimientos.²³



Esquema 11. Procesos de ciclación a través de la fragmentación en medio ácido de compuestos diazo.

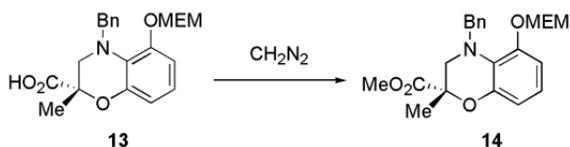
1.2.3. Reacciones de Esterificación

Una extensión importante del proceso anterior lo constituyen las reacciones de esterificación, en donde un compuesto diazo, generalmente diazometano, reacciona con un ácido carboxílico para generar un éster, que para el caso específico de emplear diazometano como agente de esterificación, es un éster metílico (Esquema 12).²⁴ El mecanismo propuesto considera que la molécula de diazometano 2 ataca el hidrógeno más ácido en el oxígeno del ácido carboxílico y que el carboxilato recién formado ataque al metil diazonio derivado del diazometano en una sustitución nucleofílica que desplaza nitrógeno molecular, lo que origina el éster metílico correspondiente como producto único de reacción.



Esquema 12. Reacción y mecanismo de esterificación con diazometano.

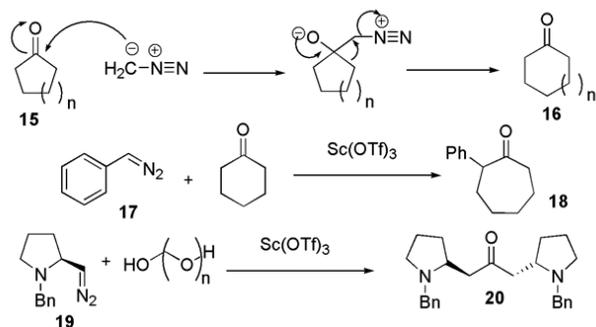
El método presenta ventajas pues se lleva a cabo bajo condiciones neutras, además, en la mayoría de los casos no generan subproductos, por lo que se ha empleado con éxito en la preparación de moléculas sensibles a condiciones ácidas o básicas, como el éster 14 que proviene de la esterificación con diazometano del ácido 13 y que formó parte de los precursores que se estudiaron para la síntesis de antibióticos derivados de la Rubradirina.²⁵



Esquema 13. Esterificación con diazometano del ácido carboxílico 13.

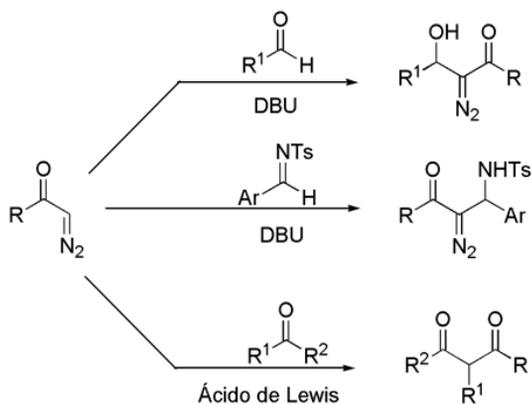
1.2.4. Reacciones de Homologación

Una reacción de homologación es un proceso que convierte a un compuesto en el siguiente de su serie, es decir, en su “homólogo”. De esta manera, los compuestos homólogos difieren entre sí por el número de unidades estructurales que permanecen constantes, usualmente metilenos.²⁶ En este sentido, los compuestos diazo han llamado considerablemente la atención como una fuente invaluable de precursores para estas reacciones, como por ejemplo, en la reacción de Büchner–Curtius–Schlotterbeck, en donde un aldehído o una cetona se hace reaccionar con diazometano, con lo cual se puede extender el tamaño de la cadena,²⁷ o bien ocurre una expansión de anillo cuando se hace reaccionar un compuesto diazo con una cetona cíclica 15 (Esquema 14).²⁸ Debido a que la reacción genera también otros subproductos tales como epóxidos,²⁹ los grupos de investigación en la actualidad desarrollan métodos para lograr la síntesis selectiva de cetonas homólogas. Kingsbury reportó la expansión de cetonas cíclicas utilizando diazoalcanos 17 en presencia de cantidades catalíticas de triflato de escandio (III),³⁰ así como la síntesis de un derivado del alcaloide cuscohigrina 20 a partir de una reacción doble de homologación del formaldehído con el diazoalcano 19 derivado de la S-prolina.³¹



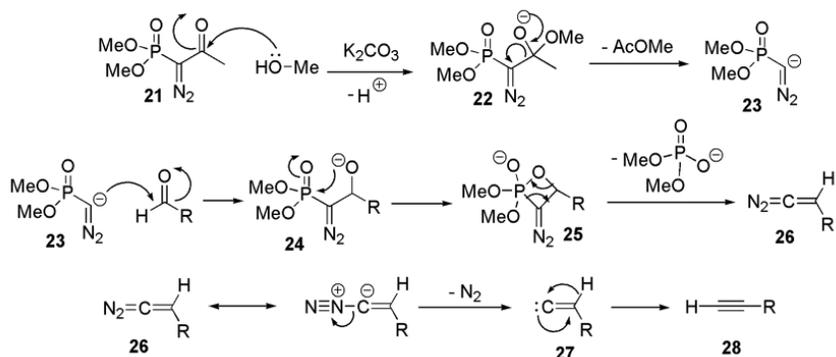
Esquema 14. Ejemplos de la reacción de Büchner–Curtius–Schlotterbeck.

Como una extensión de las reacciones anteriores, se han empleado los compuestos diazo como nucleófilos para hacerlos reaccionar con compuestos carbonílicos, por ejemplo, con aldehídos para obtener 3-hidroxi-2-diazocetonas en presencia de una base como DBU. Esta reacción se ha aplicado con éxito en la síntesis de compuestos β -tosilamino- α -diazocarbonílicos a partir de la reacción de compuestos diazo con tosilaminas, mientras que en medio ácido, un compuesto carbonílico reacciona con un compuesto diazo eliminando nitrógeno molecular y generando compuestos 1,3-dicarbonílicos por migración de uno de los grupos sustituyentes del compuesto carbonílico, este proceso se le conoce como la reacción de Roskamp (Esquema 15).³²



Esquema 15. Adición de compuestos diazo a compuestos carbonílicos.

Otro proceso de homologación que involucra compuestos diazo es la reacción de Seyferth-Gilbert a través de la cual, un aldehído se convierte en un alquino por reacción con un α -diazofosfonato (en ocasiones, se utiliza también trimetilsilil diazometano).³³ La reacción se lleva a cabo en condiciones básicas y el diazofosfonato más empleado es el dimetil (1-diazo-oxopropil) fosfonato, mejor conocido como el reactivo de Bestmann-Ohira (21, Esquema 16). El mecanismo propuesto para esta reacción implica un proceso de metanólisis que propicia la desacilación del reactivo de Bestmann-Ohira para dar el anión 23, el cual actúa como nucleófilo y ataca al carbono carbonílico del aldehído formando de manera consecutiva la betaína 24 y el oxafosfetano 25 que se fragmenta al diazoalqueno 26. Existen indicios que el intermediario 26 es inestable y pierde rápidamente una molécula de nitrógeno generando el alquilidencarbeno 27 que se transpone para dar finalmente el alquino 28,³⁴ aunque no se descarta que 26 se reordene y pierda nitrógeno sin la necesidad de pasar por la formación de 27.

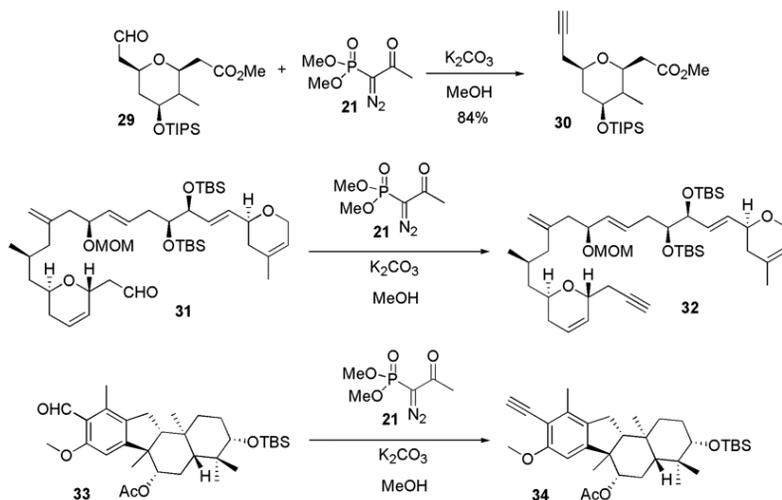


Esquema 16. Mecanismo de la reacción de Seyferth-Gilbert.

La reacción de Seyferth-Gilbert en conjunto con el reactivo de Bestmann-Ohira se han aplicado con éxito en la síntesis de alquinos a partir de aldehídos porque presenta algunas ventajas sobre otras reacciones similares debido a que se realiza bajo condiciones suaves, requiriendo bases relativamente débiles como el K₂CO₃ y condiciones ambientales de presión y temperatura, además de que el proceso de separación y purificación es simple.³⁵⁻⁴⁰ Adicionalmente, se han utilizado otros grupos funcionales como especies precursoras, tal como alcoholes primarios que son oxidados a aldehídos y convertidos a alquinos en un solo paso

de reacción,⁴¹ además de ésteres y amidas de Weinreb,⁴² incrementando así la versatilidad del procedimiento.

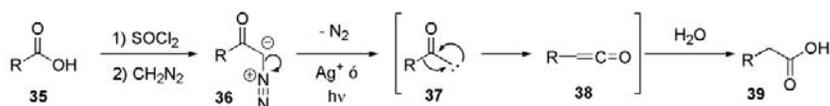
Debido a las características mencionadas, la reacción de Seyferth-Gilbert se ha empleado en la síntesis de algunos productos naturales, tal como el Ácido (-)-Mincuartinoico, un tetraalquino que posee propiedades anticancerígenas y contra el VIH.⁴³ Otro ejemplo de la utilidad de esta reacción se puede observar en la obtención de la molécula 30 a partir de 29, los cuales son compuestos intermedios en la síntesis de la toxina marina conocida como Policavernósido;⁴⁴ así también como la síntesis del alquino 32 utilizando el aldehído 31 que son parte de una secuencia de reacciones para la síntesis total de la (-)-Laulimalida, que es un compuesto utilizado en la terapia contra el cáncer.⁴⁵ Recientemente, se ha descrito la síntesis total de la (-)-Walsucochina, un nortriterpenoide que contiene un fenilacetileno en su núcleo principal y que exhibe propiedades contra el daño inducido por la oxidación. Para lograr su síntesis, se estableció una ruta en donde la reacción de Seyferth-Gilbert se utilizó para acceder de forma selectiva al alquino 34 en una de las etapas finales de la síntesis.⁴⁶



Esquema 17. Ejemplos de la reacción de Seyferth-Gilbert.

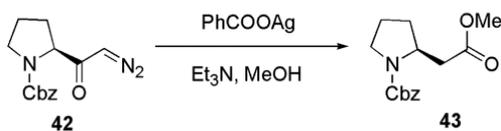
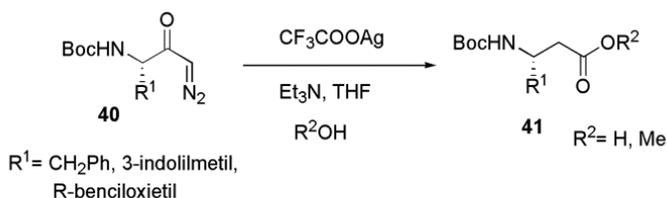
Una de las reacciones de homologación más utilizadas es la reacción de Arndt-Eistert para la obtención de ácidos carboxílicos. En esta reacción, una diazocetona como el compuesto 36 derivado del ácido carboxílico 35 en el esquema 18, se hace reaccionar con radiación ultravioleta o una sal de plata

(l), para eliminar nitrógeno molecular generando un ceto carbeno 37, que provoca la migración del grupo R contiguo al grupo carbonilo con formación de una cetena 38. Este proceso se conoce como la transposición de Wolff y a pesar de que fue descubierta hace más de 110 años, continúa siendo un procedimiento ampliamente aplicado para la formación de ésta clase de compuestos intermediarios.⁴⁷ Finalmente, la adición de agua a la cetena 38 genera el ácido carboxílico de cadena más larga 39, completándose así en proceso de homologación.



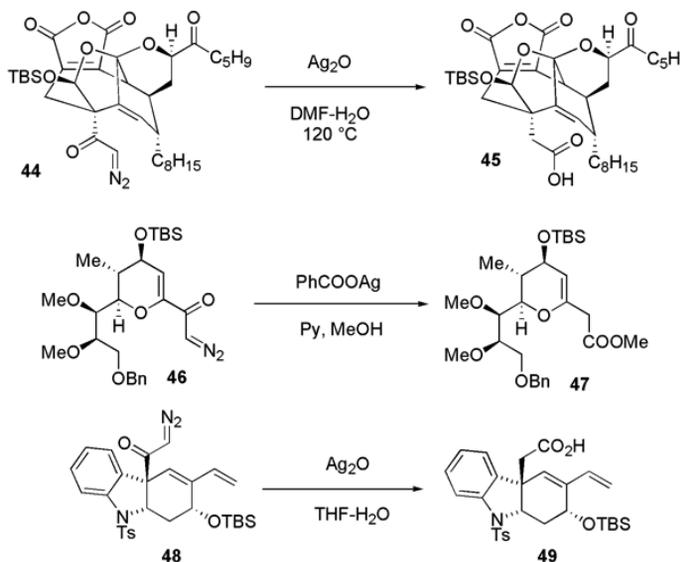
Esquema 18. Mecanismo de la transposición de Wolff en la reacción de Arndt-Eistert.

La reacción de Arndt-Eistert ha sido empleada como una herramienta sintética útil para incrementar el tamaño de la cadena en los ácidos carboxílicos. Algunos ejemplos incluyen α -aminoácidos que son convertidos a β -aminoácidos de una manera sencilla,⁴⁸ tal es el caso de los aminoácidos protegidos 40 derivados de la fenilalanina, de la treonina y del triptófano que son funcionalizados a los respectivos β -aminoácidos 41 los cuales se emplearon en la obtención del tetrapéptido cíclico Octreótido que actúa como un regulador de la secreción de la hormona del crecimiento humano y de la insulina.⁴⁹ De manera similar, la diazocetona 42 derivada de la S-prolina se hizo reaccionar con benzoato de plata para llegar al éster de β -aminoácido 43 que se ocupó en la síntesis de la (-)-(S,S)-clemastina que es un antagonista selectivo de histamina con efectos sedativos y anti-colinérgicos (Esquema 19).⁵⁰



Esquema 19. Síntesis de β -aminoácidos a partir de la reacción de Arndt-Eistert.

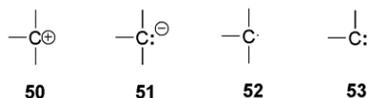
Además de la síntesis de β -aminoácidos, la reacción de Arndt-Eistert se ha empleado como parte de las estrategias de síntesis de algunos productos naturales, como la molécula CP-263,114 que es un inhibidor de la enzima escualeno sintasa y posee la capacidad de reducir el colesterol. En la secuencia de síntesis de este producto natural, la diazocetona 44 se trata con óxido de plata para dar el ácido 45.⁵¹ Por otro lado, el éster metílico 47 derivado de la diazocetona 46 se utiliza como compuesto intermedio en la síntesis del Callipeltósido A, un macrólido aislado de la esponja marina *Callipelta* sp con capacidad citotóxica contra ciertas células cancerosas,⁵² mientras que la diazocetona 48 en presencia de óxido de plata genera el ácido 49 como parte de una ruta para sintetizar el esqueleto base de los alcaloides del tipo *Aspidosperma* (Esquema 20).⁵³



Esquema 20. Síntesis de compuestos intermedios a partir de la reacción de Arndt-Eistert.

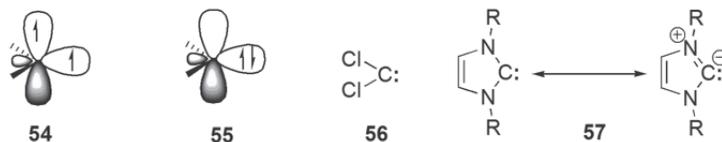
1.2.5. Generación de Carbenos

Existe una tendencia por parte de los compuestos diazo a desprender una molécula de nitrógeno, generando bajo este contexto una especie química intermediaria que se conoce como carbeno. Los carbenos (53), junto con los carbocationes (50), carbaniones (51) y los radicales libres (52), son intermediarios reactivos que se forman durante las transformaciones químicas, destacando que los carbenos son las únicas especies dentro de este conjunto de intermediarios que están unidos con dos sustituyentes. De esta forma, un carbeno se define como una especie neutra que contiene un carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia. Por ello es altamente reactivo y puede generarse sólo como intermediario de reacción, no como una sustancia aislable.



Esquema 21. Intermediarios reactivos en Química Orgánica: carbocationes (50), carbaniones (51), radicales libres (52) y carbenos (53).

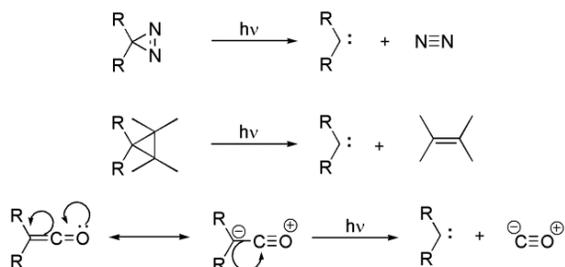
Como consecuencia de la distribución electrónica en la capa de valencia, con seis electrones en cuatro orbitales, dos de los cuales corresponden a los enlaces con los grupos sustituyentes, los carbenos pueden presentarse en dos formas espectroscópicas, carbeno triplete (54), en donde los orbitales que no forman enlaces se encuentran ocupados cada uno por un electrón actuando químicamente como un birradical, y el carbeno singulete (55) que tiene un par electrónico ocupando un orbital σ manteniendo vacío un orbital no hibridado p que le confiere un comportamiento como electrófilo. El nombre de carbeno triplete o singulete proviene del tipo de señales que muestran estos intermediarios en resonancia paramagnética electrónica, una señal triple (triplet en inglés) para el carbeno triplete y una señal simple (singlet en inglés) para el carbeno singulete.⁵⁴ Debido a que no completa su octeto por poseer seis electrones en la capa de valencia, el carbono carbénico tiene la tendencia natural de comportarse como un electrófilo para cubrir esta “deficiencia” electrónica, lo cual se ve incrementado por el predominio de la forma singulete más estable que la triplete, así como por la presencia de los grupos funcionales sustituyentes que pueden modular el carácter electrófilico en los carbenos. Un ejemplo clásico es el diclorocarbene (56), en donde los átomos de cloro disminuyen la densidad electrónica en el carbono carbénico por efecto inductivo y por tanto vuelven más electrofílico al intermediario formado; en contraste, los átomos de nitrógeno en el imidazolil carbene 57 donan sus pares de electrones para enlazarse al carbono carbénico y formar híbridos de resonancia electrónicamente enriquecidos, por lo que esta clase de carbenos, llamados en la actualidad carbenos *N*-Heterocíclicos (NHC por sus siglas en inglés), se comportan como especies nucleofílicas, además de ser estables y en muchos casos, aislables.^{55,56}



Esquema 22. Tipos de carbenos: carbeno triplete (54), carbeno singulete (55), diclorocarbene (56) y carbeno nucleofílico (53).

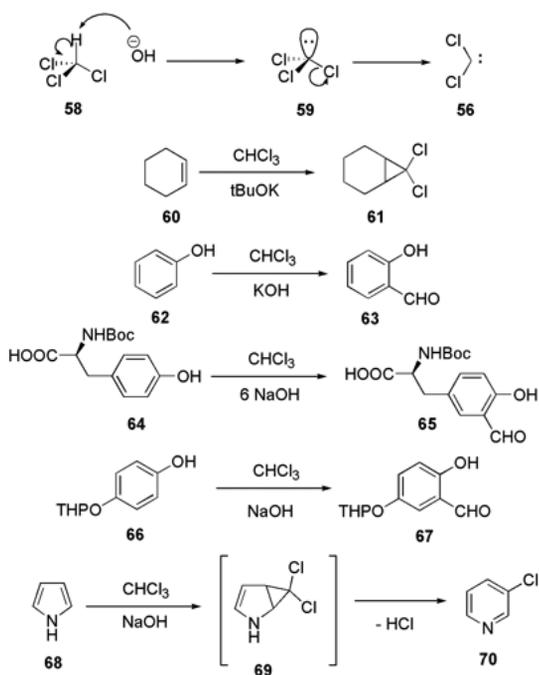
Es importante mencionar que a pesar de ser electrófilos fuertes, los carbenos se distinguen de los carbocationes porque no poseen carga formal, lo que les da propiedades químicas distintas, por ejemplo, los carbenos no son susceptibles de reordenamientos como la transposición de Wagner-Meerwein, mientras que las reacciones de eliminación para formar alquenos son poco comunes.

Existen algunos métodos para la generación de carbenos, basados en su mayor parte en reacciones fotoquímicas. De esta manera, las diazirinas,⁵⁷ los ciclopropanos,⁵⁸ y en menor grado, los oxiranos y las azirinas,⁵⁹ pueden ser expuestos a condiciones fotolíticas para generar intermediarios carbénicos liberando moléculas neutras como nitrógeno en el caso de las diazirinas, o alquenos en las reacciones de extrusión de ciclopropanos. Otros compuestos que se fragmentan fotoquímicamente son las cetonas para dar los carbenos correspondientes y monóxido de carbono (esquema 23).⁶⁰



Esquema 23. Generación de carbenos a través de reacciones fotoquímicas.

Una fuente accesible de carbenos es el cloroformo (58, Esquema 24), el cual bajo condiciones básicas genera específicamente el diclorocarbeno (56); este proceso ocurre cuando la base extrae el protón ácido del cloroformo dando transitoriamente un anión triclorometilo 59 que se desproporciona rápidamente para dar un anión cloruro y el diclorocarbeno 56.

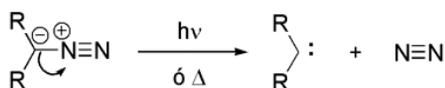


Esquema 24. Formación y usos del diclorocarbeno (56).

El diclorocarbeno se ha empleado en reacciones de ciclopropanación, formando por ejemplo el compuesto bicíclico 61 a partir de la ciclopropanación del ciclohexeno 60;⁶¹ sin embargo, las reacciones más importantes que experimentan los diclorocarbenos son las que se producen con los sistemas aromáticos electrónicamente enriquecidos, uno de estos compuestos es el fenol cuya reacción fue inicialmente estudiada por Reimer y Tiemann en 1876,⁶² observando que el producto final de esta reacción es el 2-salicilaldehído 63 el cual proviene de la hidrólisis básica del 2-diclorometil fenol que a su vez se forma por la inserción del diclorocarbeno al fenol. Este proceso, conocido como la reacción de Reimer-Tiemann, se ha convertido en uno de los procedimientos más usuales para formilar de manera selectiva la posición dos del sistema aromático en el fenol.⁶³ Las aplicaciones de esta reacción han sido variadas, una de las más recientes consiste en la formilación de la S-Tirosina N-protegida 64 para obtener el salicilaldehído 65 que se ha ocupado en la síntesis de derivados de la L-Dopa,⁶⁴ así como también la hidroquinona mono protegida 66 se ha formilado al compuesto

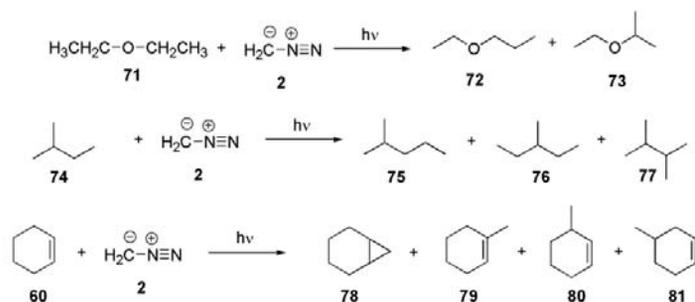
67, el cual se ha empleado en la síntesis del alcaloide ciclopeptídico Zizifina N.⁶⁵ Además del fenol y varios análogos, se han estudiado las reacciones del diclorocarbene sobre sistemas heteroaromáticos π -enriquecidos como el pirrol, observándose la formación de la 3-cloropiridina 70 a través de la pérdida de HCl y transposición del intermediario 69, el cual se forma por la inserción del diclorocarbene al pirrol 68.⁶⁶ Este proceso se ha aplicado exitosamente en indoles,⁶⁷ benzotiofenos⁶⁸ e indenos,⁶⁹ obteniendo en todos estos casos una expansión de anillo. De manera similar, se ha logrado la generación de otros halocarbenos que se han empleado en la síntesis de diversos 1,1-dihalociclopropanos.⁷⁰

De todas las fuentes de carbenos disponibles, los compuestos diazo representan la forma más atractiva de producir esta clase de intermediarios debido a que se reduce la cantidad de subproductos de reacción ya que el proceso libera nitrógeno molecular, tal como se describe en el Esquema 25.



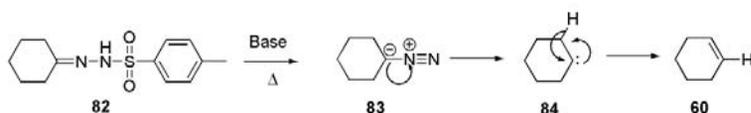
Esquema 25. Generación de carbenos por fotólisis/termólisis de compuestos diazo.

Las primeras reacciones estudiadas bajo condiciones fotoquímicas involucraron el uso del metileno ($:\text{CH}_2$) derivado de la fotólisis del diazometano 2. Así, Meerwein y colaboradores encontraron que cuando se hace reaccionar diazometano con dietil éter se obtiene una mezcla de etil n-propil éter 72 y etil isopropil éter 73 a través de un mecanismo que implica la inserción del metileno a los enlaces C-H de la molécula de éter.⁷¹ Un comportamiento similar fue observado por Herzog y Carr cuando se hace reaccionar diazometano con isopentano, suscitando la formación de una mezcla de hexanos isoméricos 75-77.⁷² Además de inserciones a enlaces C-H, el metileno derivado del diazometano realiza ciclopropanaciones cuando se pone en contacto con alquenos, como el caso de la reacción de 2 con ciclohexeno que genera tanto el ciclopropano bicíclico 78 como los productos de inserción 79-81 (Esquema 26).⁷³



Esquema 26. Reacciones fotoquímicas de inserción del metileno derivado del diazometano.

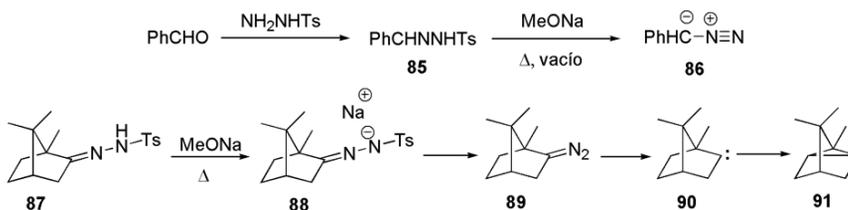
El uso de diazoalcanos superiores como fuente de carbenos es menos frecuente en comparación con el diazometano como consecuencia de que existen pocos métodos para su obtención, uno de los cuales se conoce como la reacción de Bamford-Stevens,⁷⁴ la cual, junto con la reacción de Shapiro,⁷⁵ fue concebida originalmente como un método para la obtención de alquenos a partir de la fragmentación de tosilhidrazonas. En su trabajo inicial, Bamford y Stevens observaron que ciertas tosilhidrazonas con hidrógenos enolizables, entre ellas la tosilhidrazona 82, reaccionan con bases fuertes produciendo diazoalcanos como el compuesto 83, que por acción del calor, eliminan nitrógeno para propiciar la generación del carbeno 84 que da lugar a la formación del ciclohexeno 60 a través de una migración [1,2] de hidruro (esquema 27).⁷⁶



Esquema 27. Reacciones fotoquímicas de inserción del metileno derivado del diazometano.

La reacción de Bamford-Stevens se ha adaptado para la preparación selectiva de ciertos diazoalcanos con hidrógenos no ácidos, tal como el fenil diazometano 86 a partir de la *p*-toluensulfonilhidrazona del benzaldehído 85.⁷⁷ También se ha observado que las sales metálicas de las sulfonil hidrazonas como 88 proveniente de la desprotonación de la tosil hidrazona

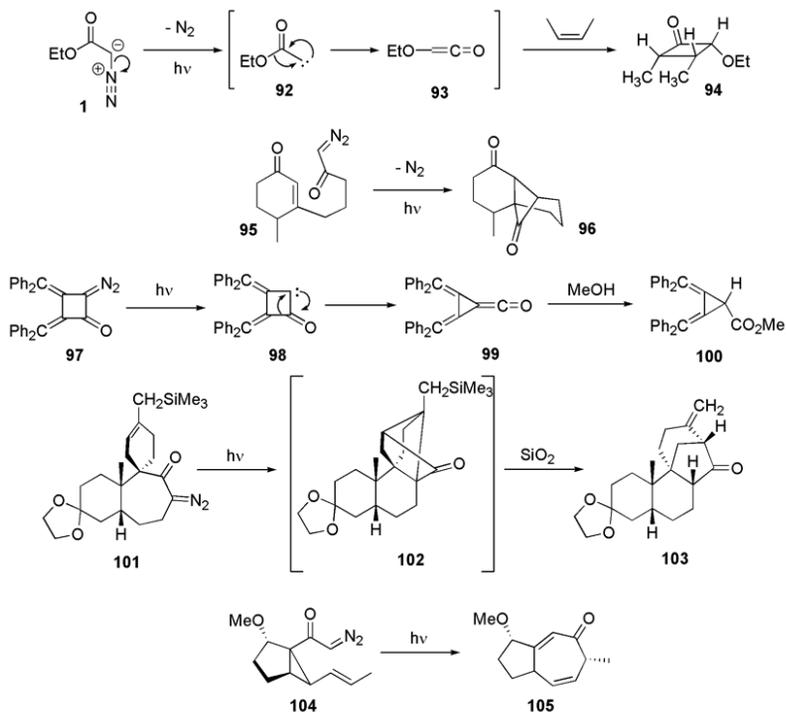
87 generan *in situ* por acción del calor carbenos como la especie 90 a través del diazoalcano 89, que posteriormente generan productos de inserción a enlaces C-H, en el caso del Esquema 28, una inserción intramolecular para originar el compuesto tricíclico 91.⁷⁸



Esquema 28. Reacciones térmicas para la formación de fenil diazometano (86) e inserción de carbenos.

Mientras que los diazoalcanos generan carbenos no estabilizados altamente reactivos, las diazocetonas bajo condiciones fotoquímicas producen ceto carbenos que se transponen rápidamente a cetonas más estables, las cuales se han utilizado en diversas transformaciones químicas que implican la transposición de Wolff, tal es el caso de la reacción de cicloadición [2+2] entre la etoxicetona 93 derivada de la transposición del ceto carbeno 92, que a su vez fue originado a partir del diazoacetato de etilo que reaccionó con *cis*-2-buteno para dar la ciclobutanona 94.⁷⁹ Además de cicloadiciones intermoleculares, existen reacciones análogas en versiones intramoleculares, como la reacción de la diazocetona 95 que genera en condiciones fotoquímicas el compuesto 96.⁸⁰ Cuando se emplean diazocetonas cíclicas, la transposición de Wolff ocurre junto con la contracción del anillo, lo cual puede observarse en la reacción de la diazobutanona 97 que en condiciones fotoquímicas libera nitrógeno generando el ceto carbeno cíclico 98 y que después se contrae a la ciclopropanil cetona 99. La adición posterior de metanol da como resultado la formación del éster metílico derivado del ácido ciclopropil carboxílico 100.⁸¹ Un comportamiento similar experimenta la diazocetona cíclica 101, la cual además de llevar a cabo una contracción de anillo, sufre una cicloadición [2+2] entre la cetona recién formada y el doble enlace de uno de los anillos para formar el compuesto 102, el cual solo se produce como un intermediario, ya que se transpone al sistema pentacíclico 103 (Esquema 29).⁸² Otro tipo de procesos consecutivos es cuando se convierte la diazo ciclopropil vinil cetona 104 para obtener el

compuesto carbocíclico fusionado 105 mediante una secuencia de reordenamientos tándem Wolff/Cope, que permitió el acceso a una serie de cicloheptadienonas funcionalizadas y otras enonas policíclicas.⁸³

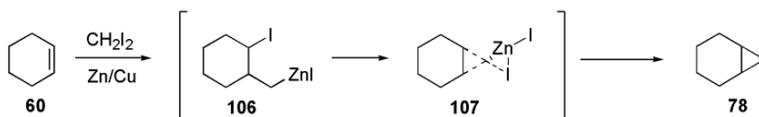


Esquema 29. Reacciones de transposición de diazocetonas en condiciones fotoquímicas.

1.2.6. Generación de Carbenoides

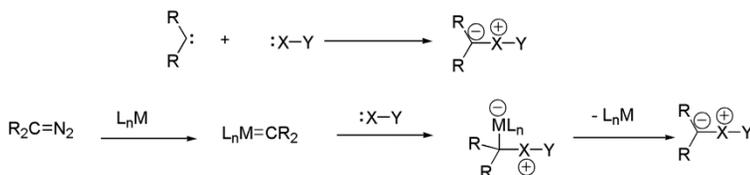
El gran potencial que ofrecen los carbenos derivados de los compuestos diazo ha sido en parte limitado por la alta reactividad de estos intermediarios, lo cual conduce a la formación de subproductos no deseados y bajos rendimientos. Por tal motivo, se han buscado formas para aminorar la reactividad y sus efectos adversos, aumentando la selectividad sin perder las propiedades químicas que son exclusivas de los carbenos, lo que ha llevado a desarrollar la química de carbenoides conocida en la actualidad.

El término carbenoide fue sugerido por Closs y Moss para describir a aquellos intermediarios que exhiben reacciones cualitativamente similares a los carbenos, sin que necesariamente sean especies con un carbono divalente libre.⁸⁴ Un ejemplo clásico sobre la generación y aplicación de especies carbenoides lo constituye la reacción de Simmons-Smith, donde un metileno se adiciona a un alqueno para formar un ciclopropano por acción del diyodometano y una aleación Zn / Cu.⁸⁵ Un ejemplo específico sencillo es la conversión de ciclohexeno **60** para formar biciclo [4.1.0] heptano **78** a través de los intermediarios **106** y **107** (Esquema 30).⁸⁶ Una de las diferencias que guarda esta reacción con respecto a la ciclopropanación con diazometano en condiciones fotoquímicas (ver Esquema 26) es la selectividad del procedimiento, ya que solo se observa la formación del ciclopropano evitando la formación de otros productos de inserción, lo cual aumenta la eficiencia del proceso en términos de rendimiento químico.



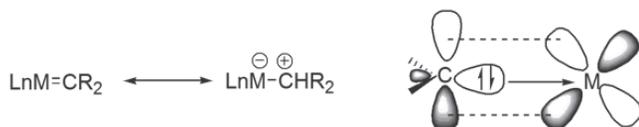
Esquema 30. Formación del compuesto **78** a partir del ciclohexeno **60** utilizando la reacción de Simmons-Smith.

Los carbenoides se conocen también como carbenos metálicos o metalocarbenos, pues el carbeno se encuentra coordinado con un metal de transición. El carbono carbénico se estabiliza porque puede mantener enlaces múltiples con el metal, no implicado en la formación de un carbeno libre, pero manteniendo su reactividad. Por ejemplo, las especies carbenoides, al igual que los carbenos libres, pueden reaccionar con compuestos orgánicos que contengan heteroátomos con pares de electrones, dando lugar a la formación de iluros (Esquema 31), los cuales son intermediarios reactivos que se conocen por llevar a cabo transformaciones orgánicas como transposiciones o cicloadiciones.⁸⁷



Esquema 31. Formación de iluros a partir de carbenos y carbenoides.

No todos los carbenos metálicos exhiben la misma reactividad. Para entender esta diferencia, es importante reconocer que en un carbeno metálico, el carbono puede estar coordinado al centro metálico a través de un enlace doble, o con un enlace sencillo manteniendo cargas tanto en el metal como en el carbono carbénico, formando un híbrido de resonancia tal como se ilustra en el Esquema 32. Esto es debido a que existe una interacción directa entre el par electrónico no compartido del carbeno con el metal de transición formando un enlace de tipo σ fuerte, mientras que el segundo enlace ocurre entre los orbitales d del metal con los orbitales p vacíos del carbeno para generar un enlace de tipo π ; por lo tanto, la formación del segundo enlace depende de la capacidad de aceptar electrones de la parte orgánica, y de la capacidad de retrodonación por parte del metal.⁸⁸ Este patrón de coordinación permite que se pueda estabilizar el carbeno y que se logre mantener su carácter electrofílico.



Esquema 32. Híbridos de resonancia en un carbenoide y estabilización de un carbeno dentro de un carbeno metálico.

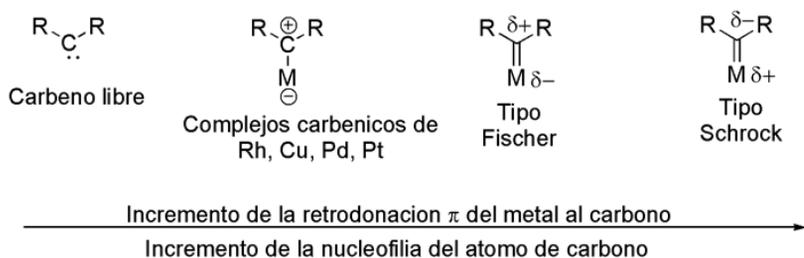
La reactividad de los carbenos está influenciada por las propiedades electrónicas de sus sustituyentes. Si un átomo con un par electrónico libre (O, N, S) está unido al átomo del carbono carbénico, el déficit electrónico del carbeno será compensado por deslocalización electrónica, dando como resultado la estabilización de las especies reactivas. Si ambos sustituyentes son capaces de donar electrones hacia el orbital p vacío del carbeno, ésta especie puede ser aislable, por ejemplo, en los diaminocarbenos. Para lograr la estabilización de la especie carbenoide, la parte orgánica se debe comportar como donador σ y un aceptor π al momento de coordinarse con el metal de transición.

Las propiedades químicas de los complejos carbénicos también dependen de las propiedades electrónicas del fragmento metálico al cual el carbeno se encuentra enlazado. Es relevante para la reactividad del complejo carbénico la capacidad del metal de aceptar electrones σ del carbeno y su capacidad de retrodonación hacia orbitales p vacíos del carbeno.

De acuerdo con Zaragoza-Dörwald,⁸⁹ los cuatro diferentes tipos de interacción por parte del metal en los carbenos metálicos que se pueden considerar son:

- Buen aceptor σ , buen retrodonador π .
- Mal aceptor σ , buen retrodonador π .
- Buen aceptor σ , mal retrodonador π .
- Mal aceptor σ , mal retrodonador π .

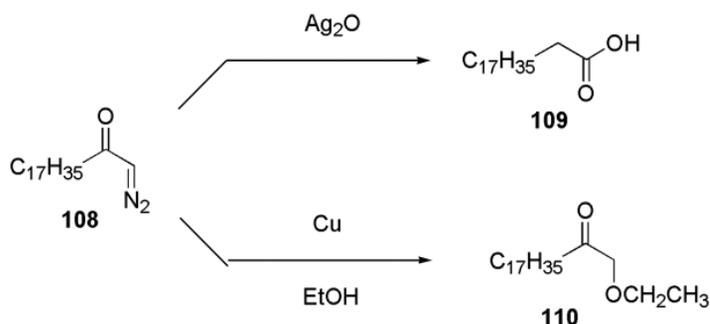
En el caso (a), existe un enlace fuerte carbono-metal. A este grupo pertenecen los carbenos tipo Schrock, de los cuales la mayoría tiene un carácter nucleofílico. El caso (b) corresponde también a carbenoides nucleofílicos pero con un enlace carbono-metal más débil; las reacciones nucleofílicas más comunes son la olefinación de carbonilos y la metátesis de olefinas. Los grupos metálicos del caso (c) tienden a generar complejos electrofílicos o incluso complejos con carácter carbocatiónico. Los carbenoides tipo Fischer y los complejos de Rodio (II) y Paladio (II) son ejemplos típicos del grupo (c). En el caso (d) se encuentran complejos que exhiben un comportamiento muy similar al de los carbenos libres, por lo tanto, presentan las reacciones típicas de estos como la inserción C-H, ciclopropanación y la formación de iluros. De manera gráfica, se puede observar en el esquema 33 cómo se constituyen estas interacciones y su relación con las propiedades electrofílicas/nucleofílicas de las especies carbénicas.⁸⁹



Esquema 33. Reactividad de los complejos carbénicos como función de la interacción electrónica entre metal y carbeno.⁸⁹

Una gran parte de los procesos sintéticos que involucran especies carbenoides utilizan compuestos diazo como precursores, por lo que el número de aplicaciones en síntesis orgánica para llevar a cabo transformaciones vía carbenoides ha ido en aumento como resultado del desarrollo de nuevos catalizadores a partir de metales de transición y del diseño de estrategias efectivas para su empleo. Los métodos catalíticos han desplazado a los esquemas térmicos y fotoquímicos. En cambio, han surgido técnicas catalíticas con las que se pueden llevar a cabo reacciones altamente eficientes de ciclopropanación, adición dipolar, inserción, regeneración de iluros.⁹⁰

En 1952 Yates propuso que los catalizadores de metales de transición reaccionan con compuestos diazocarbonílicos para generar especies carbenoides.⁹¹ Ésta aseveración se basa en el hecho de que la 1-diazo-2-nonadecanona 108 reacciona con óxido de plata para dar el ácido carboxílico 109 que es el producto esperado de la reacción de Arndt-Eistert (Esquema 34).⁹² Sin embargo, cuando se cambia el catalizador a cobre en forma de bronce, el producto mayoritario que se forma en 68 % es la 1-etoxi-2-nonadecanona 110, la cual no proviene de un proceso de transposición, sino de la inserción del carbeno al enlace O-H de la molécula de etanol. Para que este fenómeno ocurra, es necesario que el cobre estabilice al carbeno formado por la pérdida de nitrógeno de la diazocetona 108 formando un carbenoide, de lo contrario, el carbeno no se estabiliza y se produciría la transposición de Wolff.

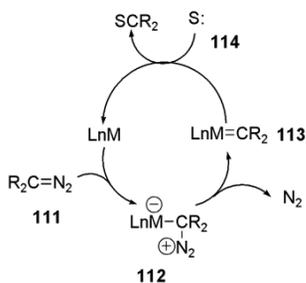


Esquema 34. Reacción de la diazocetona 108 con óxido de plata y con cobre.

En un principio, el desarrollo de la química de carbenoides a partir de compuestos diazo fue lento, debido a la poca disponibilidad de los catalizadores, pues hasta los años 1960 los bronce de cobre y el sulfato de cobre dominaban el panorama de la catálisis de compuestos diazo; fue hasta 1966 cuando Nozaki introdujo el uso del bis(acetilacetato)cobre(II) para catalizar reacciones de ciclopropanación,⁹³ y desde aquel momento se empezaron a desarrollar de manera vertiginosa los usos y aplicaciones de catalizadores modernos a partir de sales de cobre tales como triflato o trialquilarilfosfitos que tienen la ventaja adicional de poder preparar complejos quirales y realizar de manera efectiva la catálisis asimétrica de algunos procesos sintéticos.

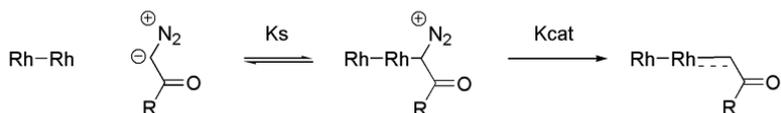
Sin embargo, una de las más grandes contribuciones que se han hecho en el campo de la catálisis de los compuestos diazo se debió al uso de sales de rodio como catalizadores, siendo el más común de ellos el acetato de rodio (II) introducido por Teyssie y colaboradores, y ha jugado un papel fundamental en la comprensión de las transformaciones que implican carbenoides.⁹⁴

Los metales de transición que son efectivos como catalizadores en la generación de carbenoides a partir de compuestos diazo son ácidos de Lewis, y su actividad catalítica depende de la insaturación coordinativa del centro metálico, lo que hace que reaccionen como electrófilos frente a compuestos diazo. El mecanismo que es generalmente aceptado consiste en un ciclo catalítico propuesto por Doyle y se ilustra en el esquema 35, el cual comienza con la coordinación de la diazocetona 111 con el catalizador metálico, en donde la adición electrofílica provoca la pérdida de nitrógeno molecular y la producción de un carbeno metálico (113); la transferencia de la parte carbénica electrofílica a un sustrato rico en electrones (S:, 114) regenera el compuesto catalíticamente activo LnM y completa el ciclo catalítico.⁹⁵



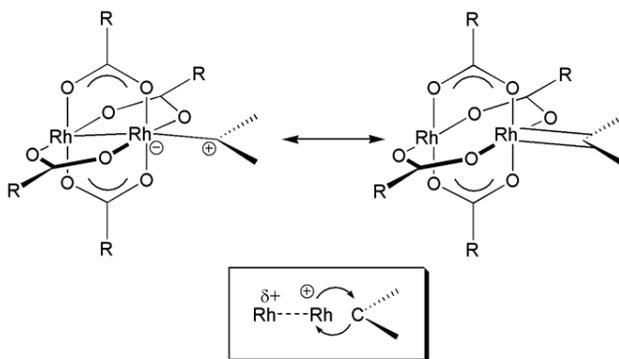
Esquema 35. Ciclo catalítico para la generación de especies carbenoides propuesto por Doyle.⁹⁵

La actividad catalítica de los compuestos con metales de transición depende de la instauración de los enlaces de coordinación del centro metálico, lo que les permite reaccionar como electrófilos frente a compuestos diazo. Por otra parte, Pirrung y Morehead describieron la descomposición catalítica de compuestos diazo con sales de rodio como un proceso de saturación del catalizador,⁹⁶ y que el paso que determina la velocidad de reacción es la formación del carbenoide y no el ataque sobre el sustrato (Esquema 36). En general, las reacciones de carbenoides de rodio derivadas de diazocetonas siguen una cinética de reacción de tipo Michaelis-Menten a semejanza de las las reacciones enzimáticas, por lo que Pirrung ha sugerido adoptar el término “Quimioenzima” para hacer alusión a los catalizadores de rodio (II).⁹⁷



Esquema 36. Mecanismo de formación de especies carbenoides a partir de compuestos diazo.

Wang realizó un estudio de las relaciones de energía libre en diazofenilacetatos, con sustituyentes de naturaleza diversa en el anillo aromático y concluyó que el posible intermediario no era un carbeno metálico (ver Esquema 37), ni tampoco un catión estabilizado por el metal, sino más bien una especie en donde una carga positiva se distribuye en los dos centros metálicos del catalizador.⁹⁸ Para reforzar esta última idea, cálculos teóricos revelan que el intermediario en las reacciones catalizadas por carboxilatos de rodio se asemeja más a las estructuras presentadas en el Esquema 37, en donde ambos centros metálicos del catalizador intervienen en la estabilización del carbenoide.⁹⁹ También se determinó que en el caso de los catalizadores con dos centros metálicos, solo se tiene un sitio de reacción por cada par de átomos, es decir, que por cada molécula de catalizador únicamente se cuenta con un sitio activo.



Esquema 37. Estructuras probables de las especies carbenoides⁹⁹.

Los compuestos diazo constituyen un grupo de gran flexibilidad en síntesis orgánica. Varias reacciones que se efectúan con esta clase de compuestos involucran la pérdida de nitrógeno activada ya sea por medio térmico, fotoquímico o catalítico. Los compuestos diazocarbonílicos reaccionan estequiométricamente con ácidos de Brönsted (y electrófilos) para efectuar reacciones posteriores de sustitución nucleofílica, y con metales de transición, así como con sus sales, por medio catalítico. Dentro de las especies intermediarias que se pueden encontrar en los distintos tipos de reacción de los compuestos diazocarbonílicos están los carbenos, carbenoides (complejos de carbenos), iluros de carbonilo y cationes de diazonio; la manera más útil de clasificar las reacciones que llevan a cabo los compuestos diazo se realiza con base a sus productos más que con base en sus intermediarios o sus mecanismos de reacción, de esta forma es más fácil apreciar su versatilidad sintética, encontrando una gama amplia de procesos de los que destacan la ciclopropanación, la transposición de Wolff, la reacción con sistemas aromáticos y heteroaromáticos, la inserción en enlaces C-H desactivados y la formación de iluros principalmente. Para cada tipo de reacción que se lleva a cabo intermolecularmente existe su contraparte intramolecular, siendo este tipo de procesos los que han mantenido el interés en los compuestos diazo como intermediarios sintéticos.

Referencias

1. Carey, F. A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, Academic Press, New York, 2nd Edition, 1996.
2. Gómez de Entierra, J. *Ázoe, Azote, Nitrógeno*. Universidad de Alcalá, Panace IX, 2008.
3. Classic Encyclopedia. [On line] Septiembre, 3 de 2006 [28/Feb/2011] Página web. Disponible en: http://www.1911encyclopedia.org/Diazo_compounds
4. Waldemar, A.; Sasha-Möller; C. R. ; Ganeshpuri, P. A. *Chem. Rev.* 2001, *101*, 3533.
5. Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Academic Press, New York, 1986.
6. Curtius, T., *Chem. Ber.* 1883, *16*, 2230.
7. (a) Pechmann, H. *Chem. Ber.* 1894, *27*, 1888. (b) Pechmann, H. *Chem. Ber.* 1895, *28*, 855.
8. Clusius, K.; Lüthi, U. *Helv. Chim. Acta* 1957, *40*, 445.
9. (a) Abendroth, H. J.; Heinrich, G. *Angew. Chem.* 1959, *71*, 283. (b) Paulsen, S. R.; Huck, G. *Chem. Ber.* 1961, *94*, 968. (c) Schmitz, E.; Ohme, R. *Chem. Ber.* 1961, *94*, 2166.
10. (a) Omura, S.; Nakagawa, A.; Yamada, H.; Hata, T.; Furusaki, A.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1971, *19*, 2428. (b) Omura, S.; Nakagawa, A.; Yamada, H.; Hata, T.; Furusaki, A.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1973, *21*, 931. (c) Gould, S. J. *Chem Rev.* 1997, *97*, 2499.
11. Gould, S. J.; Tamayo, N.; Melville, C. R.; Cone, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 2207.
12. Mithani, S.; Weeratunga, G.; Taylor, N. J.; Dmitrienko, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 2209.
13. Lei, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 14790.

14. Pechmann, H. *Chem. Ber.* 1898, *31*, 2950.
15. Geittner, J., Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* 1977, *18*, 881.
16. Huisgen, R.; Reissig, H. U.; Huber, H.; Voss, S. *Tetrahedron Lett.* 1979, *20*, 2987.
17. Smith III, A. B.; Dieter, R. K. *Tetrahedron* 1981, *37*, 2407.
18. (a) Nierenstein, M.; Wang, D. G.; Warr, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1924, *46*, 2551. (b) Lewis, H. H.; Nierenstein, M.; Rich, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1925, *47*, 1728.
19. McPhee, W. D.; Klingsberg, E. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1955, *3*, 119.
20. Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 13179.
21. Sheffer, H. E.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* 1963, *28*, 129.
22. Takano, S.; Shishido, K.; Sato, M.; Yuta, K.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* 1978, 943.
23. Franceschetti, L.; Garzon-Aburbeh, A.; Mahmoud, M. R.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 3185.
24. (a) Lamoureux, G.; Agüero, C. *Arkivoc* 2009, *1*, 251. (b) Black, H. *Aldrichim. Acta* 1983, *16*, 3.
25. Kozikowski, A. P.; Sugiyama, K.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* 1981, *46*, 2426.
26. Katritzky, A. R.; Bobrov, S. *Arkivoc* 2005, *10*, 174.
27. (a) Schlotterbeck, F. *Chem. Ber.* 1907, *40*, 479. (b) Meyer, H. *Monat. Chem.* 1905, *26*, 1295. (c) Arndt, F.; Amende, J.; Ender, W. *Monat. Chem.* 1932, *59*, 203.
28. (a) Kohler E. P.; Tishlerh, M.; Potter, H.; Thompson, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, *61*, 1057. (b) Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, *71*, 3513.
29. (a) Mosettig, E. *Chem. Ber.* 1928, *61*, 1391. (b) Mosettig, E.; Czadek, K. *Monat. Chem.* 1931, *57*, 291.

30. Rendina, V. L.; Moebius, D. C.; Kingsbury, J. S. *Org. Lett.* 2011, 13, 2004.
31. Wommack, A. J.; Kingsbury, J. S. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 10573.
32. Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* 2009, 5350.
33. Kürti, L.; Czakó, B. T. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press: Burlington, USA, 2005.
34. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1837.
35. Zanatta, S. D. *Aust. J. Chem.* 2007, 60, 963
36. Ohira, S. *Synth. Commun.* 1989, 19, 561.
37. (a) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* 1996, 521. (b) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* 2004, 59.
38. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4997.
39. Dean G. Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2540.
40. Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T.; Love, A. C.; Tedeschi, L. *Org. Lett.* 2004, 6, 835.
41. Quesada, E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6476.
42. Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5597.
43. Gung, B. W.; Dickson, H. *Org. Lett.* 2002, 4, 2517.
44. White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8593.
45. Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4946.
46. Xu, S.; Gu, J.; Li, H.; Ma, D.; Xie, X.; She, X. *Org. Lett.* 2014, 16, 1996.

47. (a) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2193. (b) Meier, H.; Zeller, K. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1975, 14, 32. (c) Weygand, F. *Angew. Chem.* 1960, 72, 535.
48. (a) Müller, A.; Vogt, C.; Sewald, N. *Synlett* 2006, 837. (b) Podlech, J.; Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995, 34, 471.
49. Gademann, K., Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1223.
50. Fournier, A. M.; Brown, R. A.; Farnaby, W., Miyatake-Ondozabal, H.; Clayden, J. *Org. Lett.* 2010, 12, 2222.
51. Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Choi, H. S.; Yoon, W. H.; He, Y.; Fong, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1669.
52. Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* 2004, 6, 4386.
53. Tam, N. T.; Jung, E. J.; Cho, C. G. *Org. Lett.* 2010, 12, 2012.
54. Smith, M. *Organic Synthesis*, 2d Ed., Mc GrawHill: New York, 2002.
55. (a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 39. (b) Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C.; *Chem. Rev.* 2009, 109, 3385. (c) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5606. (d) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M. *Chem. Rev.* 2009, 109, 3445. (e) Vignolle, J.; Cattoën, X.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* 2009, 109, 3333.
56. Bertrand, G. *Carbene Chemistry: from Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*. Marcel Dekker: New York, 2002.
57. (a) Amrich, M. J.; Bell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 292. (b) Gale, D. M.; Middleton, W. J.; Krespan, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3617. (c) Frey, H. M. *Pure Appl. Chem.* 1964, 9, 527. (d) Korneev, S. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6153.
58. (a) Richardson, D. B.; Durrett, L. R.; Martin, J. M.; Putnam, W. E.; Slaymaker, S. C.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 2763. (b) Leermakers, P. A.; Ross, M. E. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 301. (c) Swenton, J. S.; Krubsacks, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 786. (d) Dhingra, A. K.; Koob, R. D. *J. Phys. Chem.* 1970, 74, 4490.

59. Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2d Ed., Academic Press: New York, 1971.
60. (a) Kistiakowsky, G. B.; Sauer, K.. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 5699. (b) Holroyd, R. A.; Blacet, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 4830. (b) Kistiakowsky, G. B.; Sauer, K.. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1066.
61. Doering, W. E.; Hofmann, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 6162.
62. (a) Reimer, K. *Chem. Ber.* 1876, 9, 423. (b) Reimer, K.; Tiemann, F. *Chem. Ber.* 1876, 9, 824. (c) Reimer, K.; Tiemann, F. *Chem. Ber.* 1876, 9, 1268.
63. Wynberg, H. *Chem. Rev.* 1960, 60, 169.
64. Jung, M. E.; Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1553.
65. He, G.; Wang, J.; Ma, D. *Org. Lett.* 2007, 9, 1367.
66. (a) Rice, H. L.; Londergan, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 4678. (b) Smith, K. M.; Bobe, F. W.; Minnetian, O. M.; Hope, H.; Yanuck, M. D. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 790.
67. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* 1969, 2249.
68. Greco, C. V.; Grosso, V. G. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 146.
69. Parham, W. E.; Reiff, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1177.
70. Fedorynski, M. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1099.
71. Meerwein, H.; Rathjen, H.; Werner, H. *Chem. Ber.* 1942, 75, 1610.
72. Herzog, B. M.; Carr, R. W. *J. Phys. Chem.* 1967, 71, 2688.
73. (a) Doering, W. E.; Buttery, R. G.; Laughlin, R. G.; Chaudhuri, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 3224. (b) Hammond, G. S.; Leermakers, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2397. (c) Kopecky, K. R.; Hammond, G. S.; Leermakers, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 1015.
74. Shapiro, R. H. *Org. React.* 1976, 23.
75. (a) Adlington, R. M., Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 55. (b) Chamberlin, A. R., Bloom, S. H. *Org. React.* 1990, 39, 1.

76. Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* 1952, 4735.
77. Creary, X. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1990, 7, 438.
78. Chamberlin, A. R.; Bond, F. T. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 154.
79. DoMinh, T.; Strausz, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 1766.
80. Becker, D.; Birnbaum, D. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 570.
81. Ueda, K.; Toda, F. *Chem. Lett.* 1975, 4, 779.
82. Ireland, R. E.; William C. Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1001.
83. Sarpong, R.; Su, J. T.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13624.
84. Closs G. L.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 4042.
85. (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5323; (b) Denis, J. M.; Girard, J. M.; Conia, J. M. *Synthesis* 1972, 549.
86. Sawada, S.; Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1969, 42, 2669.
87. Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y.T. M.; Stuppel, P. A. *Chem Soc. Rev.* 2001, 30, 50.
88. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th ed., John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2005. Wiley.
89. Zaragoza-Dörwald, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany: 1999.
90. Doyle, M. P., Mc Kervery, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic synthesis with diazocompounds: from cyclopropanes to ylides*, John Wiley & Sons: New York, 1998.
91. Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5376.
92. Vandenheuvel, F. A.; Yates, P. *Can. J. Res.* 1950, 28B, 556.
93. Nozaki, H.; Moriuti, S.; Yamabe, M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 59.

94. (a) Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1465. (b) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J., Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* 1973, 2233. (c) Hubert, A. J.; Noels, A. F., Anciaux, A.J.; Teyssie, P. *Synthesis*, 1976, 600.
95. Doyle, M. P. *Chem. Rev.* 1986, 86, 919.
96. Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 8162.
97. Pirrung, M. C.; Liu, H.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1014.
98. Qu, Z.; Shi, W.; Wang, J. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8139.
99. Sheehan, S. M.; Padwa, A.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 949.

SÍNTESIS DE DIAZOALCANOS

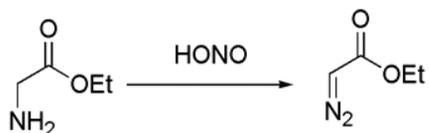
Capítulo II

Los diazoalcanos son los compuestos diazo más simples que existen, $R_2C=N_2$ (R= alquilo), tienen solamente cadenas alifáticas como sustituyentes, aunque también se consideran diazoalcanos cuando tienen grupos arilo como sustituyentes. Debido a que no existen grupos funcionales que por efectos electrónicos estabilicen al grupo diazo, los diazoalcanos tienden a ser explosivos, aunque con los cuidados adecuados, pueden ser manipulables en el laboratorio. Existen varios métodos para preparar diazoalcanos. El primer reporte de un diazoalcano alifático aislado en el laboratorio fue publicado en 1883 por T. Curtius donde reportó la obtención del diazoacetato de etilo,¹ y poco después, Büchner inició una investigación sistemática sobre las reacciones de este compuesto². Desde entonces ha sido un reto mejorar los métodos para sintetizar este tipo de compuestos, dadas las propiedades de este grupo funcional y la versatilidad de los compuestos diazo como reactivos. A continuación, se presentan los métodos más utilizados para preparar diazoalcanos. En cada caso se mencionan los aspectos generales para cada reacción.

2.1 NITROSACIÓN DE AMINAS ALIFÁTICAS

Una amina alifática se trata con ácido nitroso a baja temperatura (Esquema 1), este método es idéntico al empleado para obtener sales de Diazonio,

pero en este caso se utiliza una anilina. Curtius preparó el diazoacetato de etilo por medio de esta reacción, misma que actualmente se usa para llevar a cabo la diazotación de aminoácidos.³

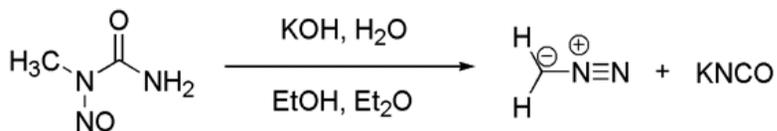


Esquema 1. Síntesis de diazoacetato de etilo por nitrosación del éster etílico de la glicina.

2.2 SÍNTESIS DE DIAZOALCANOS A PARTIR DE *N*-NITROSOMETIL COMPUESTOS

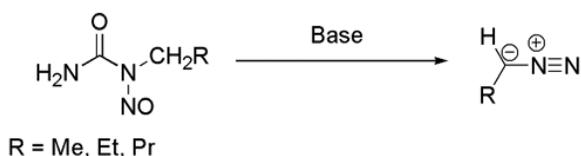
Existen dos reactivos para obtener diazometano, por un lado, en la reacción de Nenitzescu-Solomica se utiliza la *N*-nitroso-*N*-metilurea como materia prima, y en segundo lugar se encuentra el método de Boer y Backer, donde el reactivo clave es la *N*-nitroso-*N*-metil-4-toluensulfonamida, DIAZALD®.

Nenitzescu y Solomica, y posteriormente Arndt,⁴ desarrollaron una síntesis para el diazometano, mediante el tratamiento a baja temperatura de *N*-nitroso-*N*-metilurea con una base fuerte (KOH o NaOH), como se muestra en el Esquema 2; el producto es destilado directamente de la mezcla de reacción.



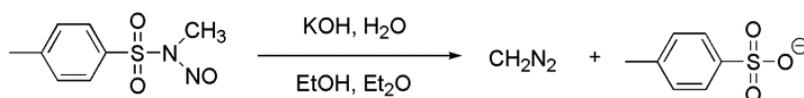
Esquema 2. Obtención de diazometano a partir de *N*-nitroso-*N*-metilurea.

A través de diversas variaciones, se ha logrado que diversos *N*-nitroso-*N*-alquil uretanos reaccionen con bases como hidróxido de sodio o de potasio para generar diazoalcanos superiores, de esta manera, se ha preparado diazoetano,⁵ diazopropano⁶ y diazobutano⁷ (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención de diazoalcanos superiores a partir de *N*-nitroso-*N*-alquil uretanos.

Por otra parte, el procedimiento descrito por Boer y Backer implica la reacción de la materia prima en un medio muy alcalino (Esquema 4), con la diferencia de que el precursor del diazometano es la *N*-nitroso-*N*-metil-4-toluensulfonamida, DIAZALD®⁸, el cual tiene la ventaja de ser más estable y menos tóxico que otros *N*-nitrosometil compuestos, además de que existe un método sencillo para obtener la *N*-nitroso-*N*-metil-4-toluensulfonamida.⁹

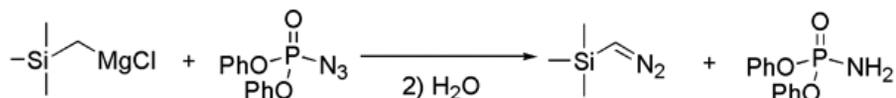


Esquema 4. Obtención de diazometano a partir de *N*-nitroso-*N*-metil-4-toluensulfonamida.

Existen otros *N*-nitrosometil compuestos para generar diazometano, tal como la 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina que proporciona disoluciones no etéreas de diazometano¹⁰, así como la *N,N'*-dimetil-*N,N'*-dinitrosotereftalamida,¹¹ y la *N*-nitroso- β -metilaminoisobutil metilcetona.¹² Los *N*-nitroso alquil compuestos son excelentes precursores para sintetizar diazometano, sin embargo, estos compuestos tienden a dar rendimientos bajos cuando se utilizan para preparar diazoalcanos superiores, tal como el diazoetano, el cual se puede obtener de la *N*-nitroso-*N*-etil-4-toluensulfonamida,¹³ y del *N*-nitrosouretano correspondiente, a partir del cual también se puede obtener diazopropano.¹⁴

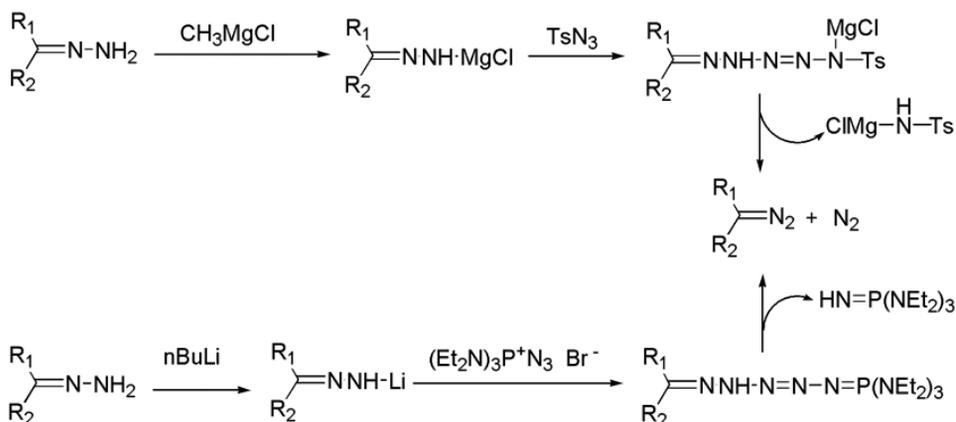
2.3 REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO

En esta clase de reacciones, el grupo diazo migra de una molécula a otra y se utilizan principalmente para preparar compuestos diazocarbonílicos. Sin embargo, también se han utilizado para preparar diazoalcanos, como el trimetilsilildiazometano, en donde el grupo diazo se transfiere del fosforazidato de difenilo al cloruro de trimetilsililmagnésio (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Obtención de trimetilsilildiazometano.

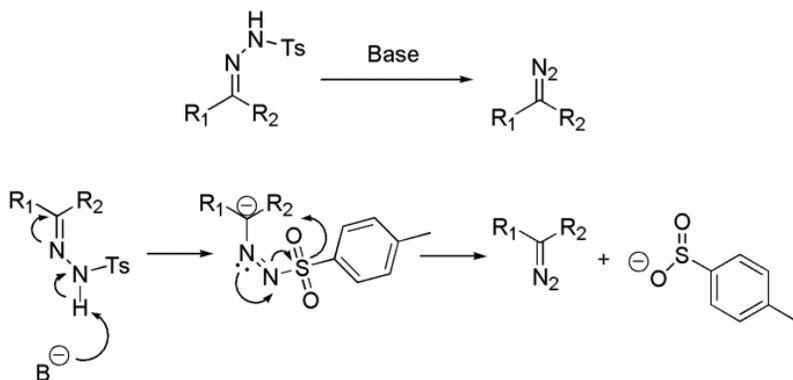
Por otra parte, existen otros procedimientos para obtener diazoalcanos que implican la transferencia de un grupo diazo a partir de la reacción de la sal de magnesio de una hidrazona y una sulfonilazida,¹⁶ o bien, utilizando las sales de litio de hidrazona con una sal de azidofosonio (Esquema 6).¹⁷



Esquema 6. Obtención de diazoalcanos por transferencia de grupo diazo utilizando derivados metálicos de hidrazonas.

2.4 REACCIÓN DE BAMFORD-STEVENSON

La reacción de Bamford-Stevens involucra una condensación entre una tosilhidrazona y una base fuerte.¹⁸ Este proceso resultó de la adaptación de la reacción original utilizada para preparar alquenos, así como de la reacción de Shapiro que utiliza bases de litio,¹⁹ al hacer variar las condiciones de reacción aislando el diazoalcano formado en la primera etapa de la transformación.²⁰ La fuerza motriz de la reacción es la reducción del azufre en la toluensulfonilhidrazona a un sulfinato (Esquema 7).

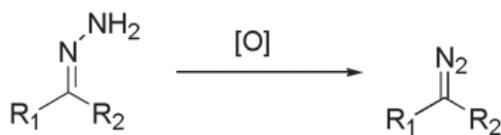


Esquema 7. Reacción general y mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.

Hasta finales de los años 60, se aislaba el compuesto diazo mediante la destilación de la mezcla de reacción, por lo que eran frecuentes las explosiones durante el proceso.²¹ Posteriormente, se consiguió preparar con éxito los diazoalcanos generados *in situ* a partir de tosilhidrazonas.²²

2.5 OXIDACIÓN DE HIDRAZONAS

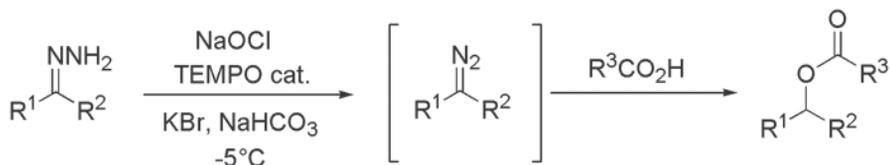
Se han descrito diversos métodos para obtener diazocompuestos mediante la oxidación de hidrazonas. Los agentes oxidantes empleados en este tipo de reacciones suelen ser óxidos de metales pesados, tales como: HgO²³, Ag₂O,²⁴ Magtrieve™ (CrO₂),²⁵ KMnO₄-Al₂O₃,²⁶ MnO₂²⁷ y Pb(AcO)₄.²⁸



Esquema 8. Reacción general de oxidación de hidrazonas.

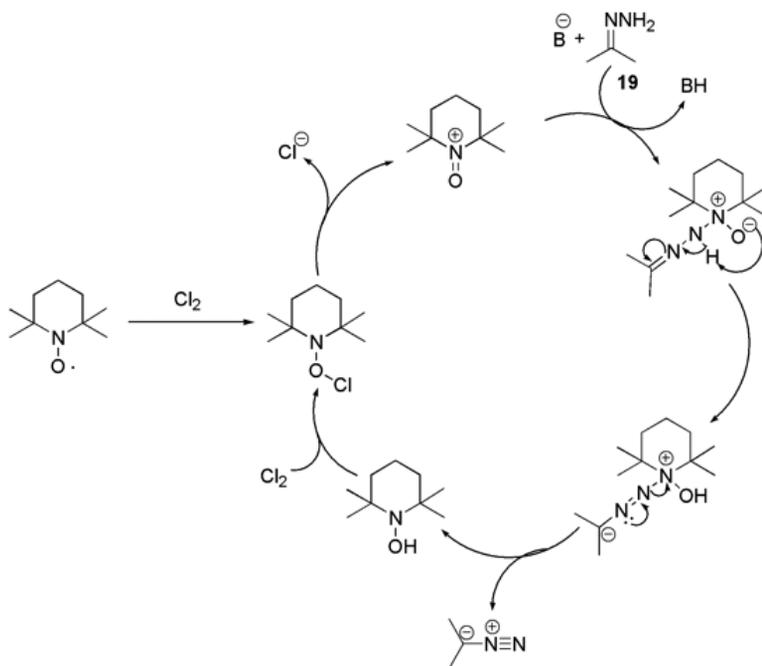
Adicionalmente a los reactivos oxidantes a base de metales de transición, se han reportado oxidaciones de hidrazonas para obtener compuestos diazo utilizando hipoclorito de calcio,²⁹ y más recientemente, un sistema DMSO-(COCl)₂ a baja temperatura.³⁰ Este último sistema oxidante tiene la ventaja de dar altos rendimientos y ser ambientalmente amigable. Se han reportado otras oxidaciones mediadas por OXONE™ que permiten la síntesis de ésteres a partir de diversas hidrazonas, y aunque no se han aislado los compuestos diazo correspondientes, es muy posible que los procesos de oxidación se hayan mediado por estos compuestos.³¹

Recientemente, el grupo de Cuevas-Yañez desarrolló una síntesis de diazoalcanos a través de la adaptación del proceso de oxidación de alcoholes que implica el uso de hipoclorito de sodio como agente oxidante y el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO) como catalizador (Esquema 9). Los diazoalcanos se hicieron reaccionar con diversos ácidos carboxílicos para obtener ésteres de una manera sencilla y eficiente.³²



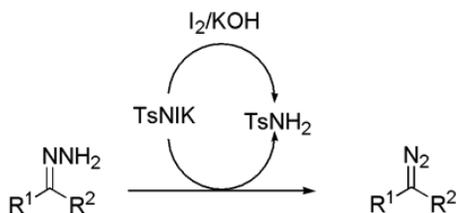
Esquema 9. Síntesis de diazoalcanos y ésteres por oxidación de hidrazonas con NaOCl/TEMPO.³²

El mecanismo de reacción que se propone para ésta transformación implica un ciclo catalítico en donde el radical TEMPO reacciona con el cloro derivado del hipoclorito de sodio para formar un ion oxoamonio al cual se incorpora una molécula de hidrazona, formando una serie de intermediarios que intercambian átomos de hidrógeno hasta desproporcionar la molécula de diazoalcano y liberando hidroxi-TEMPO que es re-oxidado para completar el ciclo catalítico (Esquema 10).³²



Esquema 10. Ciclo catalítico de la oxidación de hidrazonas con NaOCl/TEMPO.

Otro proceso oxidativo de hidrazonas para obtener diazoalcanos fue estudiado y desarrollado por Nicolle y Moody, quienes emplearon como agente oxidante la *N*-yodo *p*-toluensulfonamida, que a su vez se obtuvo por la oxidación de *p*-toluensulfonamida con yodo en condiciones básicas (Esquema 11).³³ El método permite también la preparación de diazoésteres, diazoamidas, diazocetonas y diazofosfonatos en buen rendimiento.



Esquema 11. Síntesis de diazoalcanos por oxidación de hidrazonas con *N*-yodo *p*-toluensulfonamida.

Las reacciones mostradas permiten ver la importancia de los diazoalcanos en síntesis orgánica, por lo que se espera un aumento en la cantidad de reportes sobre su preparación y propiedades químicas, en donde la búsqueda de condiciones ambientalmente amigables sea particularmente importante.

Referencias

1. Curtius T. *Chem. Ber.* 1883, 16, 2230.
2. Buchner, E.; Curtius, T. *Chem. Ber.* 1885, 18, 2377.
3. (a). Womack, E. B.; Nelson, A. B. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1955, 3, 392. (1955). (b) Searle, N. E. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1963, 4, 424.
4. Arndt, F. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1943, 2, 165.
5. (a) Pechmann, H. *Chem. Ber.* 1898, 31, 2640. (b) Frey, H. M. *J. Chem. Soc.* 1962, 2293.
6. Jones, E. C. S.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* 1933, 363.
7. (a) Adamson, D. W.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* 1935, 286. (b) Berthon-Gelloz, G.; Marchant, M.; Straub, B. F.; Marko, I. E. *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 2923.
8. Boer T. J.; Backer H. J, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1963, 4, 250.
9. Boer T. J.; Backer H. J, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1963, 4, 943.
10. Cantel, S.; Martinez, M.; Fehrentz, J. A. *Synlett* 2004, 2791.
11. Moore, J. A.; Reed, D. E. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1973, 5, 351.
12. Redemann, C.E.; Rice, F. O.; Roberts, R.; Ward, H. P. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1955, 3, 244.

13. Chauhan, M. S.; Dakshinamurti, K. *J. Chromatogr. B* 1982, 227, 323.
14. Wilds, A. L.; Meader, A. L. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 763.
15. Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1993, 8, 612.
17. (a) Fischer, W.; Anselme, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 1968, 9, 877. (b) Anselme, J.-P.; Fischer, W. *Tetrahedron* 1969, 25, 855.
18. McGuinness, M.; Schechter, H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8425.
19. Bamford W. R., Stevens T. S. M. *J. Chem. Soc.* 1952, 4735.
20. (a) Shapiro, R. H. *Org. React.* 1976, 23, 405. (b) Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* 1990, 39, 1. (c) Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 55.
20. Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, 2nd ed., 1971.
21. Creary, X. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1990, 7, 438.
22. Fulton, J.R.; Aggarwal, V. K.; Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 1479.
23. (a) Andrews S. D.; Day, A. C.; Raymond P.; Whiting M. C. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1988, 6, 392. (b) Smith, L. I.; Howard, K. L. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1955, 3, 351.
24. Schroeder, W.; Katz, L. *J. Org. Chem.* 1954, 19, 718.
25. Kwang Y. K., Ji Y. K. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1999, 20, 771.
26. Lee, K. H.; Ko, K. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2006, 27, 185.
27. (a) Doyle M. P., Yan M., *J. Org. Chem.* 2002, 67, 602. (b) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* 2007, 9, 2625.

28. L. Holton, T. L.; Schechter, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4725.
29. Morrison, H.; Danishefsky, S.; Yates, P. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2617.
30. (a) Javed M. I.; Brewer M. *Org. Lett.* 2007, 9, 1789. (b) Javed M. I.; Brewer M. *Org Synth.* 2008, 85, 189.
31. Curini, M.; Rosati, O.; Pisani, E. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 1239.
32. Perusquía-Hernández, C.; Lara-Issasi, G. R.; Frontana-Urbe, B. A.; Cuevas-Yañez, E. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 3302.
33. M. Nicolle, S. M.; Moody, C. J. *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 4420.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Capítulo III

Los compuestos diazocarbonílicos (diazocetonas y diazoésteres) son los más difundidos y empleados en síntesis orgánica debido a que son los compuestos diazo más estables que se conocen, lo que les permite ser almacenados a bajas temperaturas. La estabilidad en los compuestos diazocarbonílicos se debe a la presencia de un efecto de resonancia entre la carga negativa del grupo diazo con el carbono carbonílico de naturaleza electropositiva, dando como resultado una mayor distribución de cargas a lo largo de los átomos que integran al grupo diazo y al carbonilo.

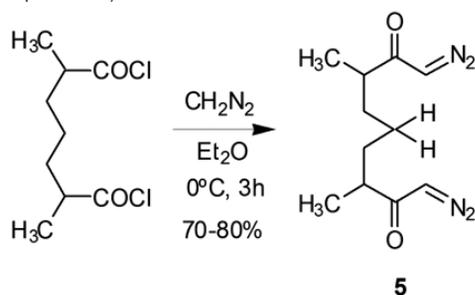
A continuación se mencionan los principales métodos sintéticos para la preparación de compuestos diazocarbonílicos, indicando los aspectos generales de cada reacción.

3.1 ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS

3.1.1. Acilación con Cloruros de Ácido

La reacción de acilación de diazometano se conoce como la síntesis de Arndt-Eistert para la preparación de diazocetonas, e implica la adición de un cloruro de acilo a una solución etérea de diazometano¹⁻⁴ (de uno a dos equivalentes en exceso), a una temperatura igual o menor que 0°C. Intermediarios sintéticos que contienen el grupo funcional diazocetona han sido

sintetizados de esta forma. Por ejemplo, la diazocetona 5 ha sido preparada por esta ruta (Esquema 1).⁵



Esquema 1. Síntesis de la diazocetona 5 por acilación de diazometano.

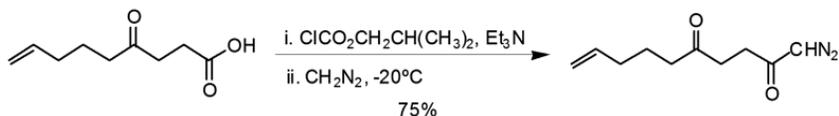
Se puede evitar el exceso de diazometano agregando un equivalente de trietilamina junto con la solución etérea de diazometano,⁶ sin embargo, esta forma de preparar diazocetonas sólo se ha utilizado con cloruros de ácido no enolizables y a una temperatura de -78°C para obtener productos con mayor pureza y mejor rendimiento.⁷

Pettit y Nelson⁸ diseñaron un aparato para la preparación de diazocetonas en el cual el ácido carboxílico se trata primero con cloruro de oxalilo en presencia de trietilamina y cantidades catalíticas de dimetilformamida para formar el cloruro de acilo, que posteriormente se agrega a una disolución etérea de diazometano a -78°C para formar la diazocetona.

3.1.2. Acilación con Anhídridos

Los anhídridos son agentes apropiados para la acilación de diazometano⁹. Uno de los procedimientos implica el tratamiento de ácidos carboxílicos con dicitclohexilcarbodiimida (DCC) para formar el anhídrido, y entonces se permite al anhídrido reaccionar con una solución etérea de diazometano.¹⁰ La desventaja de usar un anhídrido simétrico en la formación de diazocetonas es que sólo la mitad del componente carboxílico es convertido en la diazocetona, los anhídridos cíclicos producen mono-diazocetonas.¹¹ La formación de diazocetonas mediante la reacción de anhídridos asimétricos con diazometano es posible. El diazoacetaldehído ha sido sintetizado por acilación de diazometano con anhídrido acético-fórmico.¹²

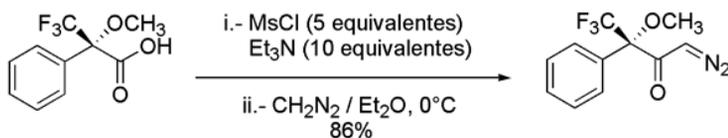
Se pueden preparar diazocetonas *in situ* usando anhídridos carbónicos mixtos. La reacción de ácidos carboxílicos con cloroformatos da anhídridos carbónicos-carboxílicos, que posteriormente se tratan con una disolución etérea de diazometano para la generación de la diazocetona.¹³ El cloroformiato de metilo y el cloroformiato de etilo son los que se usan comunmente, y también se puede usar el cloroformiato de isobutilo. El hecho de que uno de los carbonilos en el intermediario activado se encuentre flanqueado por dos átomos de oxígeno, hace que disminuya su reactividad. Con el propósito de que el ataque del diazometano sea directo al carbonilo del componente carboxílico original se emplean bajas temperaturas y tiempos de activación cortos, y para minimizar reacciones colaterales que bajen el rendimiento de la diazocetona. La 1-diazo-9-decen-2,5-diona fue sintetizada por este método (Esquema2).¹⁴ Esta ruta también ha sido utilizada para preparar α -diazocetonas monoquirales de aminoácidos N-protectidos y dipéptidos.¹⁵



Esquema 2. Acilación de diazometano utilizando cloroformiato de isobutilo.

3.1.3. Acilación con Mesilatos de Acilo

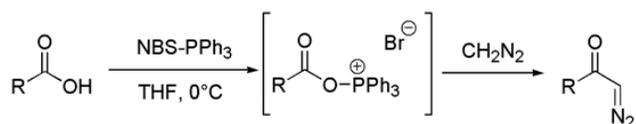
Nicolaou¹⁶ y colaboradores desarrollaron una metodología para sintetizar α -diazocetonas estéricamente impedidas por medio de mesilatos de acilo. Un ácido carboxílico se trata con cloruro de mesilo, formando el mesilato de acilo, para después agregar una solución etérea de diazometano y formar la diazocetona. La 1-diazo-4,4,4-trifluoro-3-metoxi-3-fenil-2-butanona fue preparada por este método (Esquema 3).¹



Esquema 3. Acilación de diazometano utilizando cloruro de mesilo.

3.1.4. Otros Métodos de Acilación

Entre otras alternativas para preparar diazocetonas que involucran la activación de ácidos carboxílicos antes del tratamiento con diazometano están la formación de acil imidazol y varios ésteres activos;¹⁷ sin embargo ninguno de estos métodos es tan utilizado como los anteriormente mencionados. Recientemente, se reportó un método para obtener diazocetonas a partir de la activación de ácidos carboxílicos utilizando un sistema NBS-PPh₃ con posterior tratamiento con diazometano. El método genera diazocetonas en buenos rendimientos y el mecanismo de la reacción procede a través de la generación de una sal de aciloxifosonio (Esquema 4).⁷²



Esquema 4. Preparación de diazocetonas por activación de ácidos carboxílicos con NBS-PPh₃.

3.1.5. Acilación de diazoalcanos mayores

La acilación de diazoalcanos mayores con cloruros de acilo y anhídridos carbónicos mixtos para formar diazocetonas es menos eficiente que con diazometano. El diazoetano ha sido utilizado ampliamente en acilación para la producción de diazoetilcetonas.¹⁸ También se han preparado diazocetonas con diazoalcanos más grandes que diazoetano para usarlas como intermediarios en síntesis.¹⁹

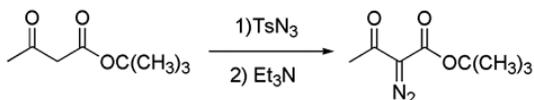
3.2 REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO

El concepto de transferencia de grupo diazo fue introducido por Dimroth²⁰ en 1910 y después investigado en detalle por varios investigadores.²¹ Ahora es conocido como un método general para la preparación de compuestos diazo gracias a los trabajos de Regitz colaboradores.²² Con esta técnica se pueden sintetizar α -diazocetonas cíclicas y no cíclicas. La transferencia de

grupo diazo se refiere al traspaso de un grupo diazo de un donador a un aceptor, y éste último tiene que ser un derivado de ácido o una cetona para obtener el respectivo compuesto α -diazocarbonílico. El donador del grupo diazo es una sulfonil azida.²³

3.2.1. Reacción de Transferencia de Grupo Diazo Tradicional

La Transferencia de un grupo diazo a la posición α -metileno de un compuesto carbonílico requiere de una base fuerte para desprotonar el sustrato. En base a su acidez, los sustratos se dividen en dos categorías: aquellos en el cual la posición α -metileno es lo suficientemente reactiva con la especie que transfiere al grupo diazo, y aquellos que requieren de una activación previa para asegurar la transferencia del grupo diazo.²⁴ Cabe mencionar que en la primera categoría están ésteres malónicos, β -cetoésteres, β -cetoamidas y β -dicetonas, los cuales se transforman en compuestos 2-diazo-1,3-dicarbonílicos al reaccionar con tosíl azida en acetonitrilo o etanol utilizando trietilamina como base.²⁵ Un ejemplo del uso de esta técnica es la preparación del diazoacetoacetato de *tert*-butilo mediante acetoacetato de *tert*-butilo con tosíl azida como agente de transferencia de grupo diazo y trietilamina como base (ver el Esquema 5).²⁶

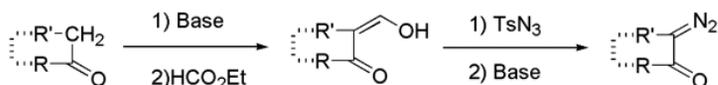


Esquema 5. Síntesis de diazoacetoacetato de *tert*-butilo por transferencia de grupo diazo.

3.2.2. Desformilación y Transferencia de Grupo Diazo

Mientras que la reacción de transferencia de grupo diazo se logra donde el sitio activado es flanqueado por dos carbonilos, el procedimiento fracasa cuando el metileno es activado por un carbonilo. Para compuestos que contienen un grupo carbonilo, se obtienen mejores resultados cuando antes de que se transfiera el grupo diazo, la especie sea activada con la formación

de un acil aldehído. Esta técnica, que es conocida como desformilación y transferencia de grupo diazo (procedimiento de Regitz), ha encontrado muchas aplicaciones desde que se introdujo en 1967. El mecanismo involucra una condensación de tipo Claisen entre la cetona y el formiato de etilo para introducir un grupo formilo, que subsecuentemente se libera como sulfonamida cuando se hace reaccionar con el agente de transferencia de grupo diazo (ver Esquema 6). Dependiendo de los sustituyentes R y R' se puede obtener una gran variedad de diazocetonas cíclicas y no cíclicas.²⁷ El aislamiento del intermediario formilado en el primer paso de reacción no es necesario, y la técnica es adaptada a un paso de reacción. Los diazoésteres también pueden ser sintetizados por medio de esta metodología.²⁸



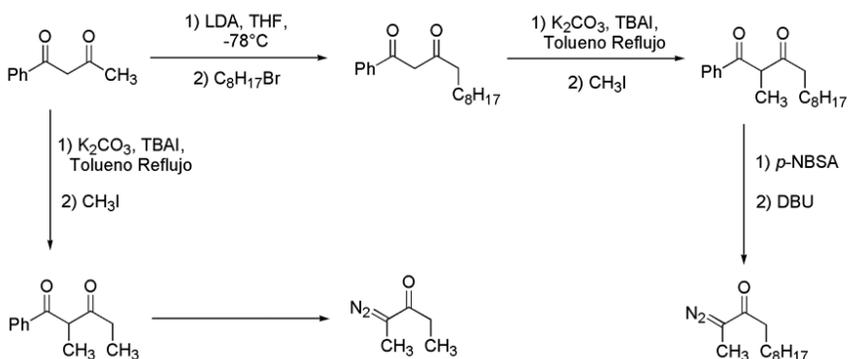
Esquema 6. Transferencia de grupo diazo a través de un proceso de formilación-desformilación.

Una extensión del procedimiento de Regitz fue reportada por Doyle²⁹ en 1985 cuando propuso activar una *N*-acetiloxazolidona por medio de un sustituyente trifluoroacetilo para llevar a cabo la transferencia del grupo diazo con tosil azida. El grupo trifluoro acetilo es un derivado del trifluoro acetato de trifluoroetilo.

Danheiser³⁰ encontró que la preparación de α -diazocetonas producidas por el método de desformilación y transferencia de grupo diazo daba bajos rendimientos. Particularmente los problemas se presentaban cuando se exponían substratos sensibles (como las α , β -enonas) a las condiciones requeridas para la condensación tipo Claisen. Utilizando una estrategia similar a la de Doyle, en el cual el grupo trifluoroacetilo fue empleado como un activador, Danheiser encontró una mejoría en la eficiencia de la transferencia del grupo diazo para la preparación de diazocetonas. Este procedimiento es de gran valor para la síntesis α , β -enonas. Una variedad de diazocetonas³⁰, ³¹ y diazoésteres³² han sido preparados por esta ruta. Otra ventaja que tiene esta metodología es que proporciona un regiocontrol cuando se transfiere el grupo diazo a cetonas no simétricas.

Existen otras modificaciones al procedimiento de desformilación para la preparación de diazocetonas y diazoésteres. Estas rutas implican la activación de la cetona por medio de benzoilación³³ y por acilación con oxalato de dietilo.³⁴ Taber y colaboradores³⁵ desarrollaron un método para la preparación regioselectiva de α -diazocetonas usando benzoilacetona como material de partida, el procedimiento reportado involucra la formación de una cetona no simétrica α -benzoilada seguida de una desbenzoilación por la transferencia del grupo diazo (Esquema 7), la benzoilacetona es γ -alquilada para preparar la dicetona 6, la cual es α -alquilada para formar la dicetona no simétrica 7; la transferencia del grupo diazo a las dicetonas 7 y 8 con *p*-NBSA en presencia de DBU dan las α -diazocetonas 9 y 10 respectivamente.

De manera similar, α -diazocésteres pueden ser sintetizados tratando el anión del éster con benzoato de metilo para producir β -cetoésteres. Los β -cetoésteres reaccionan con el agente de transferencia de grupo diazo en presencia de DBU para formar los correspondientes diazoéster junto con la desunión del grupo benzoilo.³⁶ También existe un procedimiento análogo a la preparación de la α -diazocetona 10 para sintetizar α -diazocésteres.³⁷



Esquema 7. Transferencia de grupo diazo a través de un proceso de benzoilación-desbenzoilación.

La transferencia del grupo diazo a enaminas es otra opción para la síntesis de compuestos diazocarbonílicos, el tratamiento de una formil enamina con tosil azida produce el correspondiente α -diazaldehído en excelente rendimiento.³⁸

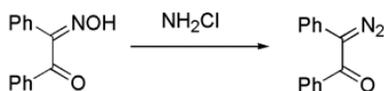
Existen algunas especies con el grupo funcional de la cetona que son inertes a la reacción tradicional de desformilación y transferencia de

grupo diazo. Norbeck y Kramer³⁹ han empleado un protocolo que funciona para preparar diazocetonas cuando el método de desformilación no funciona, que consiste en activar el grupo metileno de la molécula formando una enamino cetona por medio del calentamiento a 60°C de la cetona con *N,N*-dimetilformamida y dimetilamino acetal por 15 min; la transferencia del grupo diazo es llevada a cabo con trifluoro-metano sulfonil azida en 1,2-dicloroetano a 60°C, y así formar la diazocetona.

3.3. OTROS MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

3.3.1. Reacción de Forster

La reacción de Forster⁴⁰ involucra la formación de una oxima en la posición α de una cetona seguido por la reacción con cloroamina. Este método ha sido empleado en la preparación de α -diazocetonas a partir de indanonas y cetonas esteroidales (Esquema 8).⁴¹



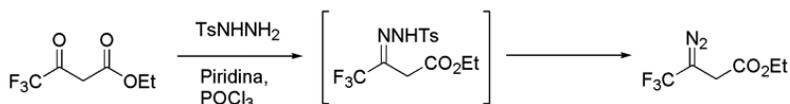
Esquema 8. Reacción de Forster para la formación de diazocetonas.

3.3.2. Deshidrogenación de Hidrazonas

La deshidrogenación de hidrazonas es quizá el método más antiguo para la preparación de compuestos diazocarbonílicos. Varios agentes oxidantes han sido utilizados para convertir hidrazonas en las correspondientes diazocetonas.⁴² Por ejemplo, Holton y Shechter⁴³ reportaron el uso de tetracetato de plomo en condiciones básicas como agente para la preparación de compuestos diazo sensibles, a partir de la oxidación de hidrazonas.

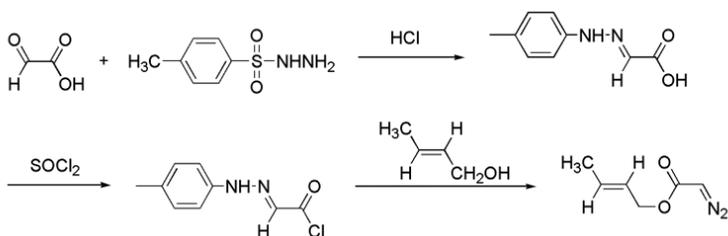
3.3.3. La reacción de desproporción de Bamford-Stevens de tosilhidrazonas

La reacción de Bamford-Stevens⁴⁴ es muy similar a la deshidrogenación de hidrazonas, monohidrazonas de compuestos dicarbonílicos reaccionan con una base a temperatura ambiente para dar compuestos diazocarbonílicos⁴⁵, y que es útil para preparar diazocetonas cíclicas⁴⁶. Shechter y colaboradores⁴⁷ han mostrado que la reacción de Bamford-Stevens puede ser llevada a cabo por el método de pirolisis a vacío, mientras que Shi y Xu⁴⁸ reportaron la reacción de Bamford-Stevens en una etapa de reacción, la cual involucra el tratamiento de trifluoropiruvato de etilo y tosilhidrazida en diclorometano con piridina y oxicluro de fósforo para dar 3-trifluoro-2-diazopropionato en 82% de rendimiento (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de Bamford-Stevens para la formación de diazocetonas.

House⁴⁹ reportó la preparación de α -diazooésteres que no es posible obtener por el método de diazotización (Esquema 10). El ácido glicóxico se convierte en su tosilhidrazona y se trata con cloruro de tionilo para formar el cloruro de acilo. Éste se combina con un alcohol para producir el éster de la hidrazona y el proceso se completa con la desproporción de la tosilhidrazona por medio de dos equivalentes de trietilamina; el método de House se utiliza para la síntesis de diversos diazoésteres,⁵⁰ sin embargo, se ha reportado que sulfinatos contaminan el producto, por lo que Corey y Myers⁵¹ reportaron una variante en donde un equivalente de trietilamina fue remplazado por una base más débil, *N,N*-dimetilnilina, con lo cual se logró incrementar el rendimiento y se evita la formación de subproductos indeseados.⁵² Nakanishi y colaboradores⁵³ desarrollaron la 2,4,6-triisopropilfenilsulfonilhidrazona del ácido glicóxico para remplazar a la tosilhidrazona del ácido glicóxico en el protocolo de House, este reactivo es muy estable y puede ser almacenado a temperatura ambiente por años.

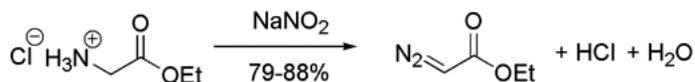


Esquema 10. Reacción de Bamford-Stevens para la formación de diazocetoésteres.

La tosilhidrazona derivada de un α -ceto ácido es útil para la síntesis de diazoésteres α -sustituidos,⁵⁴ un diazoéster derivado de un fenol,⁵⁵ además de algunas diazoamidas que pueden ser preparadas con el método de House.⁵⁶ Otro método para la preparación de diazoamidas incluye el acoplamiento entre dicitlohexilcarbodiimida y una amida con ácido glioxílico tosilhidrazona.⁵⁷

3.3.4. Diazotización de Aminas

La diazotización permanece como el método más adecuado para la producción de diazoacetato de etilo a partir del etil éster de la glicina (Esquema 11),^{1, 58} también es posible utilizar este método para otros aminoácidos como alanina, fenilalanina, metionina y lisina,⁵⁹ aunque la diazotización puede ser efectuada con nitrito de sodio en ácido acuoso, se prefiere usar nitrito de isoamilo; los diazoésteres preparados son intermediarios en la síntesis de α -cetoésteres⁶⁰ y antibióticos.⁶¹ Challis y Latif⁶² reportaron la síntesis de diazopéptidos por diazotización aprotica con tetróxido de dinitrógeno a -40°C .



Esquema 11. Preparación de diazoacetato de etilo por diazotización del éster etílico de la glicina.

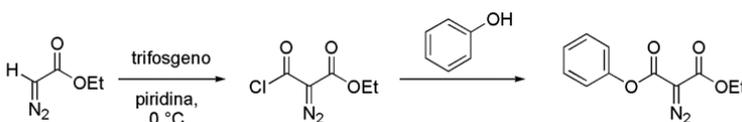
3.4 MODIFICACIONES QUÍMICAS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Existen ejemplos donde el grupo funcional diazocarbonilo se transfiere a otra molécula, creando un nuevo compuesto diazocarbonílico. Bestmann y Soliman⁶³ mostraron que el cloruro de diazoacetilo es un agente eficiente de diazoacetilación,⁶⁴ la reacción con nucleófilos y trietilamina da los correspondientes aductos diazocarbonílicos.

Badet y colaboradores⁶⁵ reportaron que el diazoacetato de succinimidilo⁶⁶ puede ser utilizado en condiciones de reacción neutras o básicas para la diazoacetilación de aminas aromáticas, aminas alifáticas, fenoles, tiofenoles y péptidos.

Por otra parte varios diazomalonatos pueden ser sintetizados por diazoacilación, por ejemplo, Kido y colaboradores⁶⁷ prepararon el ácido 2-diazo monoetil éster malónico para utilizarlo en la síntesis de alquil etil diazomalonatos, el tratamiento del ácido 2-diazo monoetil éster malónico con un alcohol en diclorometano y en presencia de DCC y DMAP da el correspondiente alquil etil diazomalonato.

De manera similar Padwa y colaboradores⁶⁸ reportaron el uso del cloruro de etil 2-diazomalonilo 11 como un agente eficiente diazoacilante, el cloruro de etil 2-diazomalonilo reacciona con diferentes nucleófilos para dar una variedad de compuestos α -diazocarbonílicos⁶⁹ (Esquema 12)⁶⁸, también se puede utilizar cloruro de *ter*-butil diazomalonilo en lugar de cloruro de etil 2-diazomalonilo.⁶⁹



Esquema 12. Preparación de diazoacetato de etilo por diazotización del éster etílico de la glicina.

Otro aspecto importante de la síntesis de compuestos diazocarbonílicos reportado por Regitz⁷⁰⁻⁷¹ es la modificación química al carbono que soporta al grupo diazo, pero con retención del grupo diazo; de manera general el método consiste en la sustitución del átomo de hidrógeno que está unido al carbono que contiene al grupo diazo por un agente electrófilico, la ha-

logenación, la metalación, la nitración y la alquilación son posibles, lo que conduce a nuevos compuestos diazocarbonílicos sustituidos.

Referencias

1. a) Curtius, T. *Ber.* 1883, 16, 2230. b) Curtius, T. *J. Prakt. Chem.* 1888, 38, 396. c) Büchner, E.; Curtis, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, 16, 2230.
2. Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. 1998.
3. a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 801. b) Appel, R. en *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, 1979, 387.
4. a) Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber.* 1927, 60B, 1364. b) Arndt, F.; Amende, J. *Ber.* 1928, 61B, 1122. c) Arndt, F.; Eistert, B.; Amende, J. *Ber.* 1928, 61B, 1949.
5. Aburel, P. S.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3813.
6. a) Newman, M. S.; Beal, P. III. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1506. b) Berebom, M.; Fones, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1629. c) Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll. Vol.* 6, 1988, 386.
7. Scott, L. T.; Minton, M. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3757.
8. Pettit, G. R.; Nelson, P. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1282.
9. a) Bradley, W.; Robinson, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, 52, 1558. b) Weygand, F.; Bestmann, H. J. *Angew. Chem.* 1960, 72, 535.
10. a) Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 971. b) Penke, B.; Czombos, J.; Balásperi, L.; Petres, J.; Kovács, K. *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 1057. c) von Horner, L.; Schwarz, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1971, 747, 21.

11. Bhati, A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1183.
12. Hooz, J.; Morrison, G. F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1971, 3, 227.
13. a) Penke, B.; Czombos, J.; Balásperi, L.; Petres, J.; Kovács, K. *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 1057. b) Tarbell, D. S.; Price, J. A. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 245. c) Gordon, E. M.; Godfrey, J. D.; Delaney, N. G.; Asaad, M. M.; von Langen, D.; Cushman, D. W. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2199. d) Ananda, G. D. S.; Steele, J.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1988, 1765. e) Clinch, K.; Marquez, C. J.; Parrott, M. J.; Ramaje, R. *Tetrahedron* 1989, 45, 239. f) Harbeson, S. L.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1378.
14. Zhou, C. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3235.
15. a) Ye, T.; McKervey, M. A. *Tetrahedron* 1992, 48, 8007. b) Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* 1995, 1217.
16. Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Choi, H. S.; Fong, K. C. *Org. Lett.* 1999, 1, 883.
17. Pettit, G. R.; Nelson, P. S. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2097.
18. a) Wilds, A. L.; Meader, A. L. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 763. b) Kennedy, M.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1991, 2565. c) Veale, C. A.; Rheingold, A. L.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2141. c) Wenkert, E.; Decorzant, R. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 756.
19. a) Von Hauptmann, S.; Hirschberg, K. *J. Prakt. Chem.* 1966, [4R], 34, 262. b) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; Natchus, M. G.; Umpierrez, E. F.; Pandolfi, E.; Volonterio, C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4767. c) Taber, D. F.; Hoerrner, R. S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 441.
20. Dimroth, O. *Ann. Chem.* 1910, 373, 336.

21. a) Curtis, T.; Klavehn, W. *J. Prakt. Chem.* 1926, 112, 65. b) Von E Doering, W.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5955. c) Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D.; Ugo, R. *Chem. Ber.* 1963, 96, 802. d) Rosenberger, M.; Yates, P.; Hendrickson, J. B.; Wolf, W. *Tetrahedron Lett.* 1964, 2285.

22. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 733. b) Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351. c) Regitz, M. *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry; Vol. 6.* Foerst, W., Ed.; Academic Press: New York, 1971, 81. d) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986.

23. Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351.

24. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Regitz, M.; Rüter, J. *Chem. Ber.* 1968, 101, 1263.

25. a) Regitz, M. *Chem. Ber.* 1966, 99, 3128. b) Lowe, G.; Yeung, H. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1973, 2907. c) Oda, M.; Kasai, M.; Kitahara, Y. *Chem. Lett.* 1977, 307. d) Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 361. e) Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* 1984, 14, 155.

26. Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, 1973, 179.

27. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 733. b) Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351. c) Regitz, M. *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry; Vol. 6.* Foerst, W., Ed.; Academic Press: New York, 1971, 81. d) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986. e) Regitz, M.; Rüter, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* 1971, 51, 86. f) Ainsworth, C. *Org. Synth. Coll. Vol. 4* 1963, 536. g) Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3610. h) Regitz, M.; Menz, F.; Rüter, J. *Tetrahedron Lett.* 1967, 739. i) Regitz, M.; Menz, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1970, 739, 174. j) LeBlanc, B. F.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7250. k) Izawa, T.; Ogino, Y.; Nishiyama, S.;

Yamamura, S.; Kato, K.; Takita, T. *Tetrahedron* 1992, 48, 1573. l) Tamura, Y.; Ikeda, H.; Mukai, C.; Bayomi, S. M. M.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 3430. m) Zhang, H.; Lerro, K. A.; Yamamoto, T.; Lien, T. H.; Sastry, L.; Gawinowicz, M. A.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10165. n) Wiberg, K. B.; Furtek, B. L.; Olli, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7675. ñ) Wiberg, K. B.; Olli, L. K.; Golembeski, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7467. o) Hisatome, M.; Watanabe, J.; Yamashita, R.; Yoshida, S.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 490. p) Allinger, N. L.; Walter, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 9267. q) Allinger, N. L.; Walter, T. J.; Newton, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4588. r) Tsuji, T.; Nishida, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2157. s) Kakiuchi, K.; Ue, M.; Tadaki, T.; Kato, Y.; Nagashima, T.; Tobe, Y.; Koike, H.; Ida, N.; Odaira, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 617. t) Wrobel, J.; Takahashi, K.; Honkan, V.; Lannoye, G.; Cook, J. M.; Bertz, S. H. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 139. u) Otterbach, A.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 554. v) Eaton, P. E.; Jobe, P. G.; Reingold, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6437. w) Yamaguchi, R.; Honda, K.; Kawanisi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 83. x) Rao, V. B.; George, C. F.; Wolff, S.; Agosta, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5732. y) Tobe, Y.; Ueda, K.; Kaneda, T.; Kakuichi, K.; Odaira, Y.; Kai, Y.; Kasai, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1136. z) Berner, H.; Schulz, G.; Fischer, G. *Monatsh. Chem.* 1981, 112, 1441. aa) Ihara, M.; Kawaguchi, A.; Ueda, H.; Chihiro, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 1331. ab) Saha, G.; Ghosh, S. *Synth. Commun.* 1991, 21, 2129. ac) Fessner, W. D.; Sedelmeier, G.; Spurr, P. R.; Rish, G.; Prinzbach, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4626.

28. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Regitz, M.; Menz, F.; Rüter, J. *Tetrahedron Lett.* 1967, 739. c) Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4144. d) Kametani, T.; Yukawa, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1988, 833.

29. Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1663.

30. a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1959. b) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *Org. Synth.* 1996, 73, 134.

31. a) Ye, T.; Garcia, C. F.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 1373. b) Danheiser, R. L.; Brisbois, R. G.; Kowalczyk, J. J.; Miller, R. *F. J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3093. c) Danheiser, R. L.; Casebier, D. S.; Firooznia, F. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8341.
32. Darkins, P.; McCarthy, N.; McKervey, M. A.; O'Donnell, K.; Ye, T.; Walker, B. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 195.
33. a) Metcalf, B. W.; Jund, K.; Burkhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 15. b) Abell, A. D.; Brandt, M.; Levy, M. A.; Holt, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 883.
34. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Harmon, R. E.; Sood, V. K.; Gupta, S. K. *Synthesis* 1974, 577.
35. Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J.; Moody, K.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2283.
36. Taber, D. F.; You, K.; Song, Y. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1093.
37. a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2908. b) Taber, D. F.; Hennessy, M. J.; Louey, J. P. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 436.
38. a) Kučera, J.; Janoušek, Z.; Arnold, Z. *Czech. Chem. Commun.* 1970, 35, 3618. b) Menicagli, R.; Malanga, C.; Guidi, M.; Lardicci, L. *Tetrahedron* 1987, 43, 171.
39. Norbeck, D. W.; Kramer, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7217.
40. a) Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* 1915, 107, 260. b) Wheeler, T. N.; Meinwald, J. *Org. Synth. Coll. Vol. 5* 1988, 840. c) Oppolzer, W.; Bättig, K.; Hudlicky, T. *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 1493. d) Oppolzer, W.; Bättig, K.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* 1981, 37, 4359. e) Ireland, R. E.; Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1001. f) Jung, M. E.; Lam, P. Y. -S.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M. *J. Org. Chem.* 1985, 50,

1087. g) Palmisano, G.; Danieli, B.; Lesma, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3322. h) Adams, J. L.; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 919.
41. Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* 1915, 107, 260.
42. Allinger, N. L.; Freiberg, L. A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4725.
43. Holton, T. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4725.
44. Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* 1952, 4735.
45. Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 1773.
46. a) Chang, S. -J.; Ravi Shankar, B. K.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4226. b) Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 831. c) Coates, R. M.; Kang, H. -Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2065.
47. a) Kaufman, G. M.; Smith, J. A.; Vander Souw, G. G.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 935. b) Creary, X. *Org. Synth.* 1986, 64, 207.
48. Shi, G.; Xu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 607.
49. a) House, H. O.; Blankley, C. J. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 53. b) Blankley, C. J.; Sauter, F. J.; House, H. O. *Org. Synth.* 1969, 49, 22.
50. a) Sen, R.; Carriker, J. D.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3214. b) Sen, R.; Widlanski, T. S.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5160. c) Keilbaugh, S. A.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3283.
51. Corey, E. J.; Myers, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3559.
52. a) Clive, D. L. J.; Daigneault, S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3801. b) Corey, E. J.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5574.

- 53- Ok, H.; Caldwell, C.; Schroeder, D. R.; Singh, A. K.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2275.
54. Zimmerman, H. E.; Bunce, R. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3377.
55. Kline, T. B.; Nelson, D. L.; Namboodiri, K. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 950.
56. Lida, T.; Hori, K.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Heterocycles* 1994, 38, 1839.
57. Ouhia, A.; René, L.; Badet, B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5509.
58. a) Womack, E. B.; Nelson, A. B. *Org. Synth. Coll. Vol. 3.* 1955, 392. b) Searle, N. E. *Org. Synth. Coll. Vol. 4.* 1963, 424.
59. Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* 1975, 31, 227.
60. Thorsett, E. D. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1875.
61. a) Curphey, T. J.; Daniel, D. S. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4666. b) Nishimura, M.; Nakada, H.; Takase, S.; Katayama, A.; Goto, T.; Tanaka, H.; Hashimoto, M. *J. Antibiotics* 1989, 42, 549.
62. Challis, B. C.; Latif, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 1005.
63. Bestmann, H. J.; Soliman, F. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 947.
64. Para preparar este compuesto ver: Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. -M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Común.* 1979, 1180. También con nuestra nueva metodología: ver la parte experimental de esta tesis.
65. Ouhia, A.; René, L.; Guilhem, J.; Pascard, C.; Badet, B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1641.

66. Para preparar este compuesto ver: Doyle, M. P.; Kalini, A. V. *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 2179.
67. Kido, F.; Yamaji, K.; Abiko, T.; Kato, M. *J. Chem. Res. (S)* 1993, 18.
68. Marino, J. P., Jr.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 840.
69. Wydila, J.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 244.
70. Fink, J.; Regitz, M. *Synthesis* 1985, 569.
71. a) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986. b) Regitz, M.; en Patai, *The Chemistry of Diazonium and Diazocompounds*, Pt. 2; Wiley: NY, 1978, 751.
72. Cuevas-Yañez, E.; García M. A.; de la Mora, M. A.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 4815.

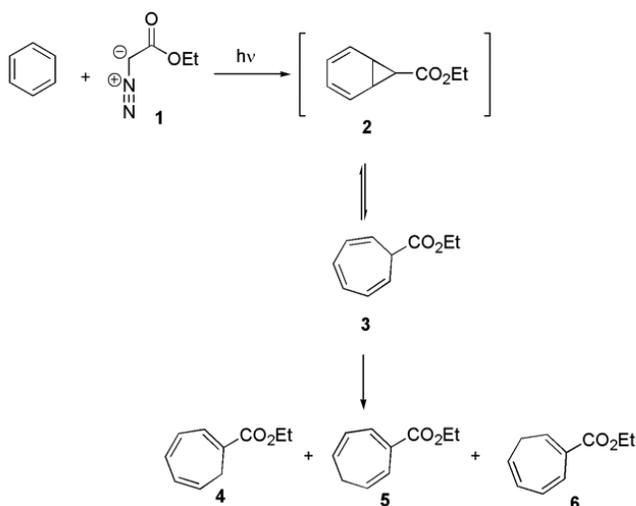
I INSERCIONES DE CARBENOIDES DERIVADOS DE COMPUESTOS DIAZO EN SISTEMAS AROMÁTICOS Y HETEROAROMÁTICOS

Capítulo IV

Las especies carbenoides derivadas de los compuestos diazo reaccionan de manera general como electrófilos no cargados, esta cualidad se ha aprovechado para realizar alquilaciones sobre los diversos compuestos aromáticos mediante procesos intermoleculares, además de la generación de compuestos bicíclicos a través de procesos de ciclación intramolecular difíciles de efectuar utilizando otros intermediarios y que son de utilidad en la síntesis de diversos productos naturales y moléculas con actividad biológica.

4.1 SISTEMAS MONOAROMÁTICOS

Poco tiempo después del descubrimiento del diazoacetato de etilo 1, Büchner comenzó una investigación de las reacciones de este compuesto con alquenos, alquinos y sistemas aromáticos; inicialmente pensaba que la descomposición térmica del diazoacetato de etilo generaba un solo producto, al cual se le dio la estructura del norcadieno 2, a pesar de que después se descubrió que la hidrólisis del producto daba una mezcla isomérica de ácidos carboxílicos.¹ Actualmente se sabe que la reacción original de Büchner produce cuatro ésteres cicloheptatrienílicos (compuestos 4-6, Esquema 1).

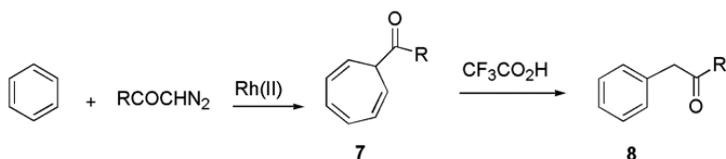


Esquema 1. Reacción de Büchner en condiciones fotoquímicas.

La reacción fotoquímica se lleva a cabo de igual manera, de los resultados experimentales se propone que la adición del carbetoxicarbeno al benceno se lleva a cabo por medio de un intermediario norcadieno inestable (2) que está en equilibrio con el tautómero heptatriénico 3 que es más estable, los productos restantes son isómeros que se forman por la transposición sigmatrópica inducida por vía fotoquímica. La reacción de Büchner es una herramienta útil para obtener una variedad amplia de anillos de siete miembros, muchos de los cuales se pueden convertir en productos naturales y azulenos que no se encuentran presentes en la naturaleza.

Los principales problemas que presentan las reacciones de Büchner (productos colaterales, bajo rendimiento) se pueden eliminar utilizando catalizadores de carboxilatos de rodio(II), en general se ha observado que la descomposición catalítica de diazoacetatos de alquilo a temperatura ambiente produce ésteres cicloheptatriénicos controlados cinéticamente con altos rendimientos, la regioselectividad observada en los productos isoméricos se atribuye al ataque del carbenoide de rodio altamente electrofílico a anillos aromáticos siendo maximizada en sistemas más ricos en electrones².

La cicloadición con diazoacetos permite contraer el sistema heptatriénico 7 a cetonas bencílicas 8 al ser tratado con ácido trifluoroacético (Esquema 2).³



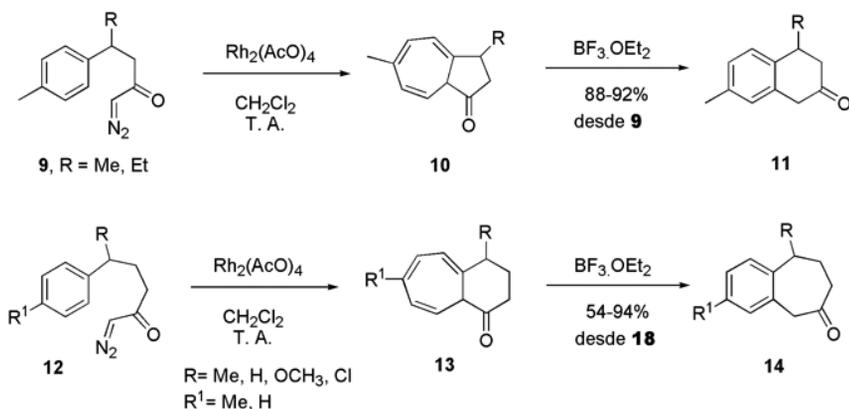
R = CH₃, CH₃OCH₂, CH₃CHBr, CH₂ClCH₂

Esquema 2. Reacción intermolecular de Büchner en condiciones catalíticas.

La incorporación de catalizadores de rodio al estudio de la cicloadición de diazocompuestos ha permitido que se puedan efectuar procesos intramoleculares, los cuales eran difíciles de obtener con los catalizadores de cobre.

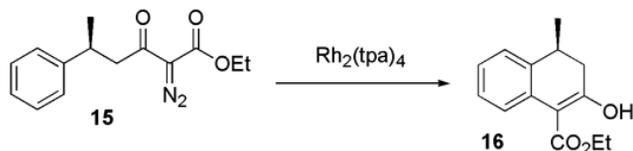
Como ejemplo, Treibs⁴ y Julia⁵ reportaron la síntesis de azulenos a partir de la ciclación intramolecular de diazocetonas derivadas de ácidos 3-arylpropiónicos catalizadas por cobre metálico. Por otro lado, Scott⁶ reportó el uso de cloruro de cobre, y Vogel⁷ realizó la síntesis de diversos azulenos involucrando la descomposición de una arildiazocetona empleando cobre metálico como catalizador; los rendimientos en todos estos casos no eran mayores del 40% en condiciones drásticas, a reflujo de disolventes como benceno o ciclohexano.

Con el advenimiento de los catalizadores a base de rodio no solo las condiciones de reacción se volvieron más suaves, sino que la eficiencia de los procesos aumentó de forma considerable; en una versión intramolecular de la reacción de Büchner, Sonawane y colaboradores⁸ encontraron que la reacción de la diazocetona 9 con acetato de rodio (II) genera la azulona 10 la cual con un posterior tratamiento con trifloruro de boro produce la tetralona 11 con rendimientos globales del 90%, de manera análoga las diazocetonas 12 dan las benzosuberonas 14 a través de los compuestos 13. Similares tipos de adiciones de carbenoides a sistemas aromáticos han sido reportados por el grupo de McKervey,⁹ que reportó de cicloadiciones de diazocetonas derivadas de bifenilos para preparar benzazulenos.¹⁰



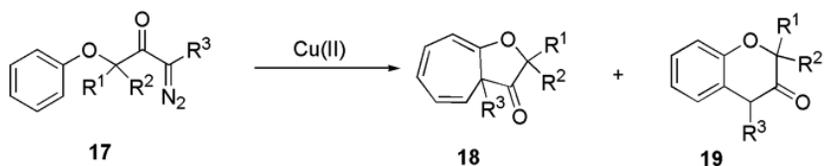
Esquema 3. Ejemplos de la reacción intramolecular de Büchner en condiciones catalíticas.

Olivo y colaboradores realizaron la ciclación intramolecular de la diazoacetona quiral **15** en presencia del tetra trifenilacetato de rodio (II), $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$, obteniendo la tetralina **16** de manera selectiva y eficiente en un proceso que permitió acceder al anillo de seis miembros fusionado al sistema aromático (Esquema 4).¹¹



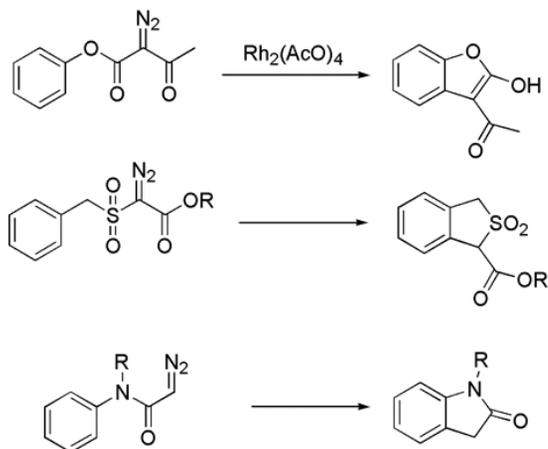
Esquema 4. Ciclación de la diazoacetona quiral **15**.

Es posible formar sistemas heterocíclicos a través de reacciones intramoleculares si se utilizan los sustratos adecuados, por ejemplo Saba y colaboradores¹² utilizaron las diazoacetonas **17** con α -fenoxi sustituyentes y bis(hexafluoroacetato) de cobre (II) en cantidades catalíticas para obtener mezclas de cicloheptafuranonas **18** y cromanonas **19** cuya composición depende de los sustituyentes empleados en los compuestos precusores, se observó además que las cicloheptafuranonas recuperan aromaticidad fácilmente para convertirse en las respectivas cromanonas al contacto con la sílica gel (Esquema 5).



Esquema 5. Ciclación de la diazocetona 17.

A las reacciones anteriores se les clasifica como cicloadiciones aromáticas de carbenos derivados de diazocetonas; existe otro tipo de reacción intramolecular de compuestos diazocarbonílicos a sustituyentes aromáticos que forma productos bicíclicos que aparentemente no siguen el mecanismo de un intermediario de anillo expandido, se ha sugerido que este proceso es una inserción a enlace C-H aromático, sin embargo, no se ha confirmado esta teoría, el rasgo común de estas reacciones es la formación de un anillo de cinco miembros (homocíclico o heterocíclico) fusionado con un anillo aromático. Los grupos de Durst,¹³ Doyle¹⁴ y Padwa¹⁵ reportaron esta clase de cicloadiciones (esquema 6).

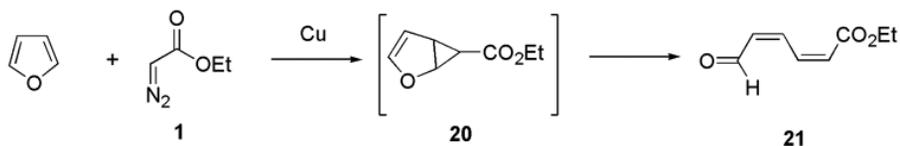


Esquema 6. Ciclaciones intramoleculares de compuestos diazo para formar anillos de 5 miembros fusionados a sistemas aromáticos.

4.2 SISTEMAS HETEROAROMÁTICOS

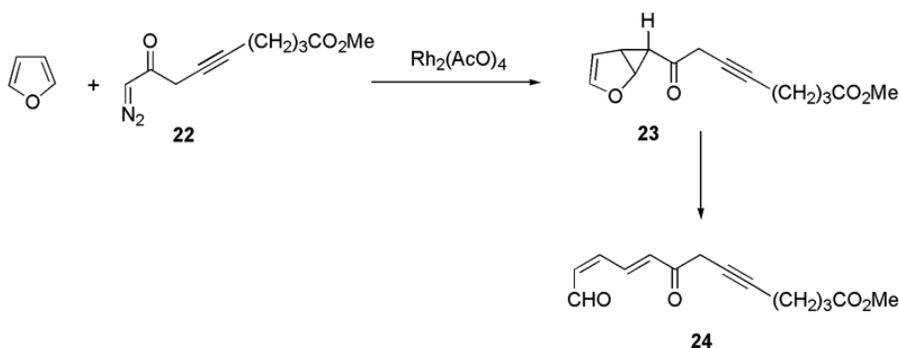
4.2.1. Furano

Otros compuestos aromáticos cuyas reacciones con compuestos diazocarbonílicos han encontrado aplicaciones en síntesis orgánica son los furanos, tiofenos y pirroles. En los furanos, uno de los primeros estudios con diazoacetato de etilo fue realizado por Novák y Sorm,¹⁶ quienes observaron la generación del aducto 21 a través del derivado de la ciclopropanación 20; idénticas reacciones se han llevado a cabo utilizando acetato de rodio como catalizador las cuales se han aprovechado en la síntesis de los fragmentos de leucotrienos LTB₃ y corticocina, así como derivados del ácido 6-aril-1-oxo-2,4-hexadienoico (Esquema 7).¹⁷



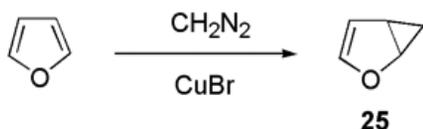
Esquema 7. Inserción intermolecular del carbenoide del diazoacetato de etilo 1 en el anillo de furano.

Una aplicación del proceso anterior en la síntesis de un producto natural ha sido reportada por Adams y Rokach, mediante la inserción del carbenoide derivado de la diazocetona 22 para formar el aducto 23 que se expandió al aldehído 24 (Esquema 8), este último producto se utilizó en la primera síntesis total del ácido 12-hidroxi eicosatetraenoico que posee una actividad especial anti inflamatoria.¹⁸



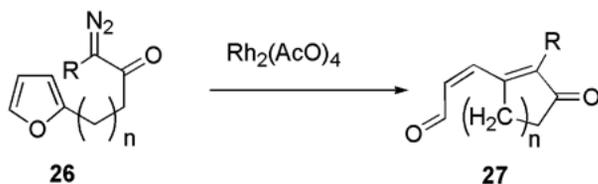
Esquema 8. Inserción intermolecular del carbenoide de la diazocetona 22 en el anillo de furano.

Si bien en la mayoría de los casos se obtiene el producto de apertura cuando reaccionan compuestos diazo con furanos, en algunas ocasiones es posible aislar el producto de ciclopropanación, tal como lo reportan Müller y colaboradores al hacer reaccionar diazometano con furano en presencia de bromuro de cobre, obteniendo el producto bicíclico 25 que se muestra en el Esquema 9.¹⁹



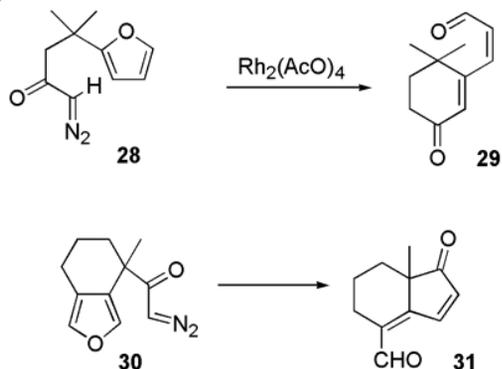
Esquema 9. Formación del producto 25 por inserción de tipo carbenoide.

Por otra parte, la versión intramolecular de las inserciones de carbenoides a furanos es eficiente en la síntesis de cicloalcanonas del tipo 27 a partir de los diazoalcanoilfuranos 26 tal como reportan los grupos de Wenkert,²⁰ Padwa²¹ y Nwaji (Esquema 10).²²



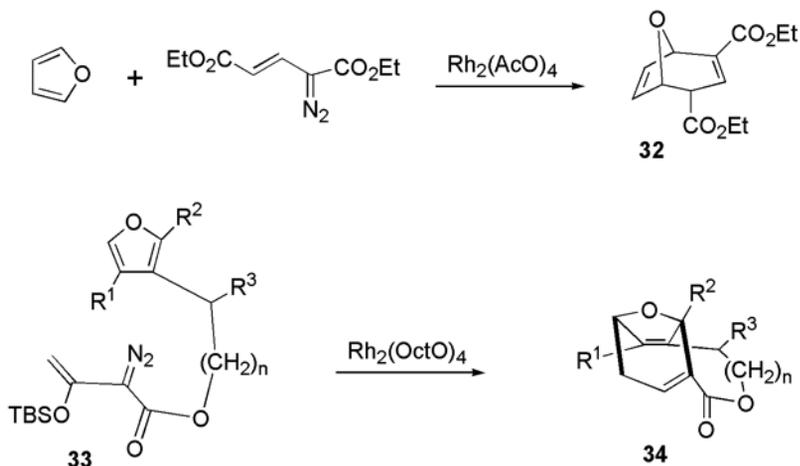
Esquema 10. Inserción intramolecular de carbenoides a furanos.

La reacción intramolecular de la diazocetona 28, la cual proviene del 2-metilfurano, produce la ionona 29 con rendimientos aceptables,²³ de manera similar, a partir de la diazocetona 30 se llega al sistema bicíclico 31 (Esquema 11).²⁴



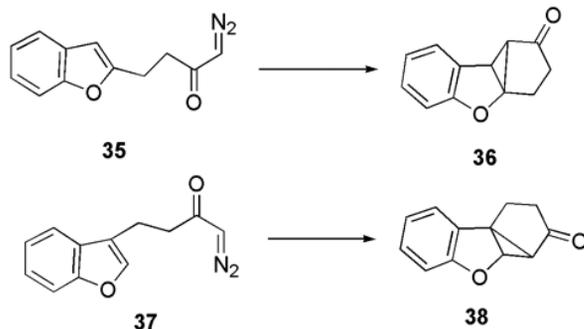
Esquema 11. Inserción intramolecular de carbenoides a furanos.

Las cicloadiciones de tipo [3+4] entre los compuestos vinil diazocarbonílicos y los furanos permiten acceder a oxabicyclooctatrienos,²⁵ un ejemplo es la síntesis del compuesto 32 (Esquema 12); por otro lado, en la preparación de compuestos del tipo CP-263114, Davies y colaboradores han obtenido el producto 34 a partir del furanildiazoéster 33.²⁶



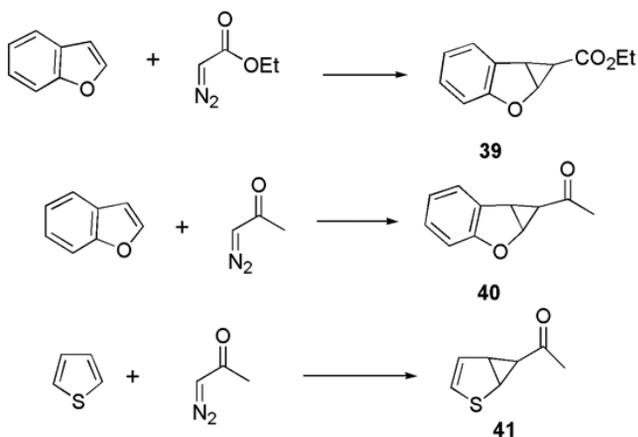
Esquema 12. Cicloadiciones de carbenoides a furanos.

Los compuestos diazocarbonílicos derivados de benzofuranos generalmente dan las ciclopropilcetonas 36 y 38 con rendimientos que oscilan entre el 70 y el 90% (Esquema 13).



Esquema 13. Inserción intramolecular de carbenoides a benzofuranos.

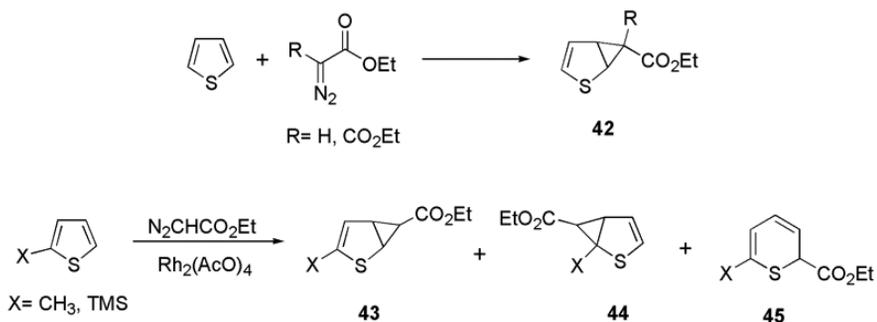
La versión intermolecular entre diazoacetato de etilo y benzofurano fue reportada por Steinkopf y Augenstadt-Jensen,²⁷ mientras que la reacción entre benzofurano y diazoacetona fue realizada por Sorm,²⁸ que además reportó la reacción entre el tiofeno y la diazoacetona catalizada por cobre, en ambos casos se obtuvieron los compuestos de ciclopropanación 40 y 41 respectivamente (Esquema 14).



Esquema 14. Inserción intramolecular de carbenoides a benzofuranos.

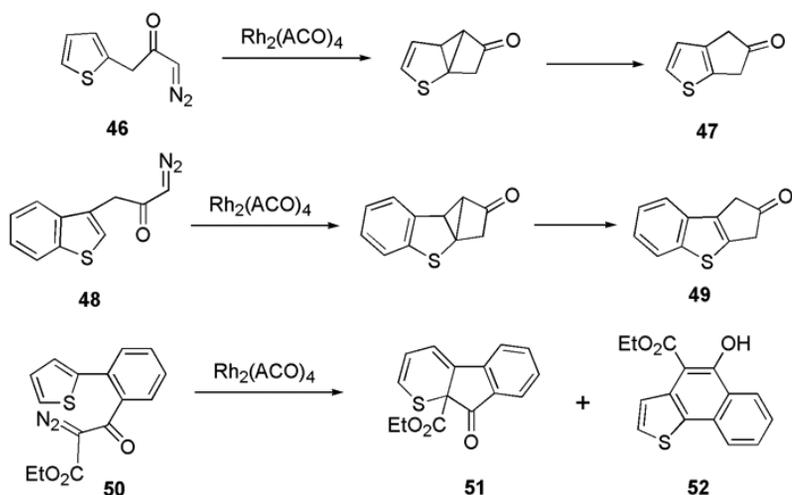
4.2.2. Tiofeno

Las ciclopropanonas **42** se prepararon mediante la reacción de tiofeno con diazoacetato de etilo o con diazomalonato de etilo utilizando de sales de cobre y de rodio, obteniéndose los mejores rendimientos cuando se utilizaron como catalizadores sales de rodio.²⁹ Capretta y colaboradores aislaron como principales productos de la reacción intermolecular de diversos tiofenos 2-sustituídos y diazoacetato de etilo los aductos **43**, aunque también se detectaron los productos **44** y **45** (Esquema 15).³⁰



Esquema 15. Inserción intramolecular de carbenoides a tiofenos.

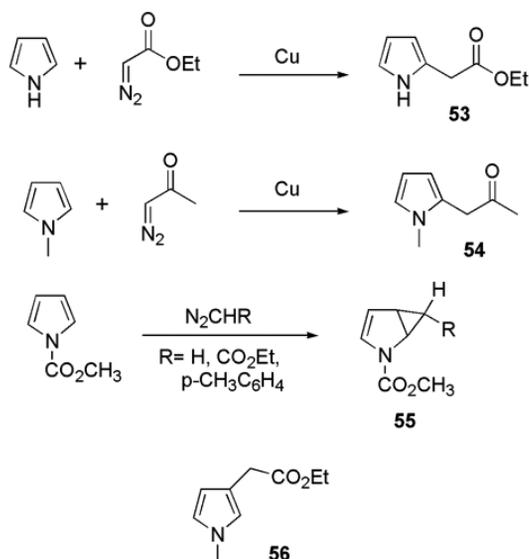
El mismo grupo ha llevado a cabo estudios acerca de las reacciones intramoleculares que presentan las tienil y las benzotienil diazoalcanonas **46** y **48** al tratarlas con acetato de rodio(II), encontrando que pueden ser convertidos a los sistemas bicíclicos fusionados **47** y **49** a través de un mecanismo que involucra la ciclopropanación de los anillos heterocíclicos (Esquema 16),³¹ sin embargo, es también factible la formación de iluros de tiofeno tal como sugieren Skramstad y colaboradores para explicar la generación del compuesto **51** el cual se aísla en un 68% de rendimiento cuando se trata la diazoacetona **50** con acetato de rodio, se detectó también la formación del compuesto de cicloadición **52** en un 25% de rendimiento.³²



Esquema 16. Inserción intramolecular de carbenoides a tiofenos y benzotiofenos.

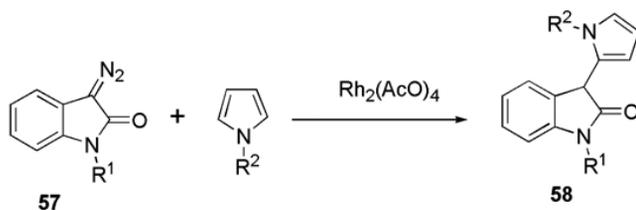
4.2.3. Pirrol e Indol

Las reacciones entre compuestos diazocarbónicos y pirrol tienen aplicaciones directas en la síntesis de algunos productos naturales. Nenitzescu y Solomonica reportaron la reacción entre el pirrol y el diazoacetato de etilo en presencia de cobre,³³ posteriormente se verificó también la reacción entre el N-metilpirrol y el diazoacetato de etilo en presencia de cobre para dar el pirroilacetato 53, el cual se utilizó en la síntesis del homohigrinato de etilo³⁴ y de la cuscohigrina;³⁵ a su vez la pirrolacetona 54 que se prepara a partir de N-metilpirrol y diazoacetona se utilizó en la síntesis de la higrina,³⁶ observándose la sustitución en la posición 2 del pirrol; Maryanoff logró aislar pirroles 3-sustituídos tales como 56 a partir de la reacción de N-metilpirrol con diazoacetato de etilo con diversos catalizadores,³⁷ proponiendo que dichos procesos ocurren mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática, sin embargo, la presencia de grupos electroattractores unidos al nitrógeno en la molécula de pirrol permite que se puedan aislar los aductos del tipo 55 tal como lo pudieron observar Fowler³⁸ y Biellmann,³⁹ por lo que se propone que la ciclopropanación es un camino de reacción viable para estas transformaciones.



Esquema 17. Inserción intermolecular de carbenoides a pirrol.

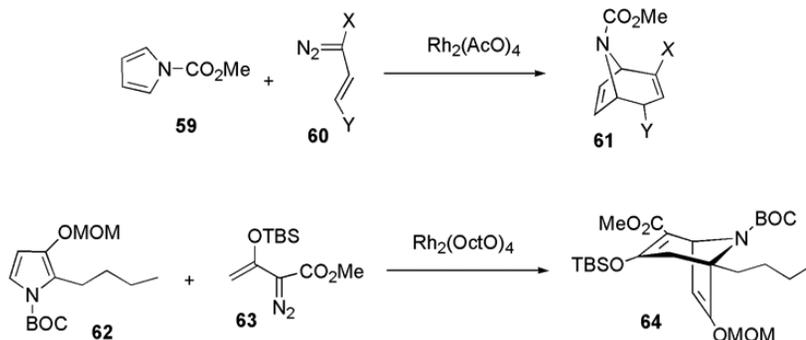
Por otra parte, Muthusamy y Gunanathan informaron que el proceso intermolecular entre el compuesto diazo cíclico **57** derivado de la isatina y pirroles N-sustituídos en presencia de cantidades catalíticas de acetato de rodio (II) conducía a los pirroiloxindoles **58** con lo cual se diversifica la clase de compuestos diazo que pueden reaccionar con los pirroles reforzando la idea de que estos son procesos generales (Esquema 18).⁴⁰



Esquema 18. Inserción intermolecular de carbenoides a pirrol.

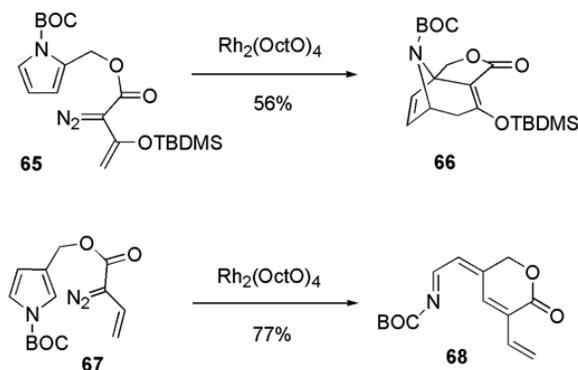
Las reacciones intermoleculares entre pirroles y compuestos diazocarbónicos han servido también para preparar algunos derivados de tropanos. Davies reportó la síntesis de la Ferruginina basándose en la reacción entre el N-metoxicarbonilpirrol **59** y los diazocompuestos **60** a través de un proceso tandem de ciclopropanación-transposición de Cope en el cual se obtienen

los compuestos 61;⁴¹ asimismo por medio de la reacción entre el pirrol sustituido 62 con el diazoéster 63 se llega a la estructura bicíclica 64 a partir de la cual de la cual se sintetizó de una manera novedosa y elegante la (\pm) Isostemofolina.⁴²



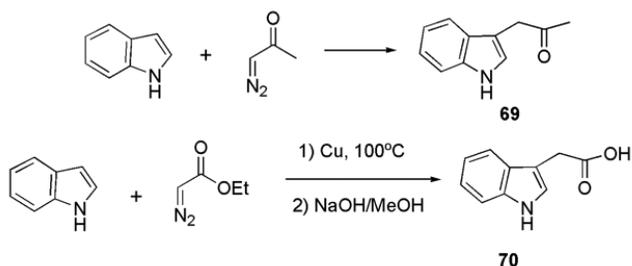
Esquema 19. Cicloadiciones de carbenoides a pirrol.

La reacción de la diazoacetona 65 para obtener el cicloaducto 66 (Esquema 20),⁴³ es un ejemplo de ciclación intramolecular de compuestos diazo derivados del pirrol, por otro lado, un comportamiento similar al de los furanos se observa cuando el N-BOC diazoalcanoilpirrol 67 se abre y forma la lactona 68 al ser tratado con octanoato de rodio (II).



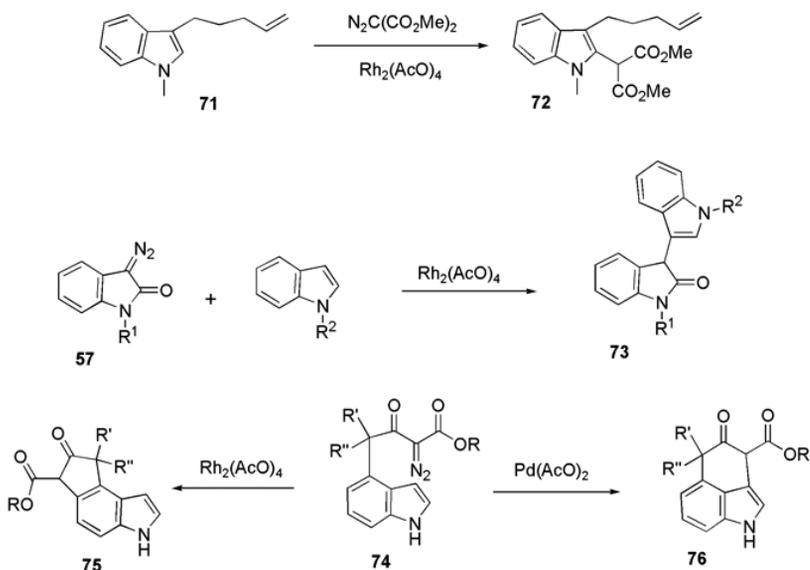
Esquema 20. Cicloadiciones de carbenoides a pirrol.

En concordancia con lo anteriormente descrito, los compuestos diazocarbónicos reaccionan con indoles para generar productos de sustitución en la posición 3 del indol (69,70, esquema 21), lo que convierte a esta reacción en un procedimiento selectivo para la obtención de 3-alkilindoles.^{28,44}



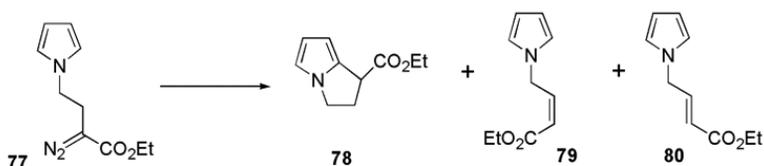
Esquema 21. Inserción intermolecular de carbenoides a indol.

No obstante, en los últimos años se han informado reacciones inter e intramoleculares de carbenoides de rodio hacia indoles. Gibe y Kerr encontraron que el carbenoide derivado del diazomalonato de dimetilo reacciona preferentemente en la posición 2 del indol 3-sustituído 71 en lugar de reaccionar con el doble enlace terminal, obteniendo el indol disustituído 72 (Esquema 22).⁴⁵ Adicionalmente se ha reportado la formación de varios indoiloxindoles 73 a partir de la reacción entre indoles N-sustituídos y las 3-diazo-2-indolonas 57 utilizando cantidades catalíticas de acetato de rodio.⁴⁶ Por otra parte, el tratamiento con acetato de rodio (II) del indoil diazoéster 74 dio como producto de reacción mayoritario el anillo de 5 miembros fusionado a la parte homocíclica (75), mientras que el cambio de catalizador por acetato de paladio (II) condujo un compuesto distinto que corresponde al producto de la inserción en el anillo heterocíclico como se ilustra en la estructura 76.⁴⁷



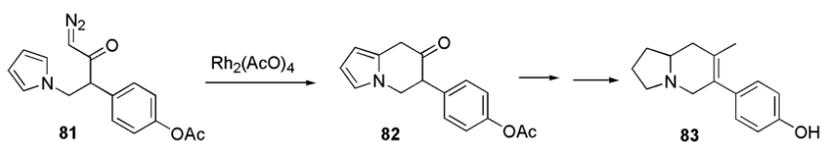
Esquema 22. Inserciones inter e intramoleculares de carbenoides a indol.

Las reacciones intramoleculares de pirroldiazocetonas promovidas por sales de cobre fueron estudiadas en un principio por el grupo de Galeazzi que encontró que la descomposición del diazoéster 77 por sales cúpricas tales como tetraborato de cobre proporcionaba una mezcla del producto de ciclación 78 y de las olefinas 79 y 80, no obstante, utilizando acetilacetato de cobre la reacción generaba el compuesto 80 en 86% de rendimiento (Esquema 23).⁴⁸



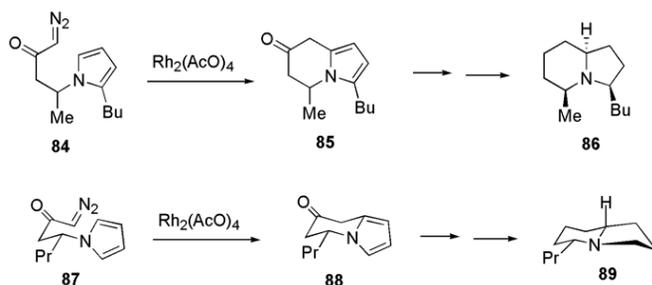
Esquema 23. Inserción intramolecular de carbenoides a pirrol.

Por otra parte, y casi simultáneamente, Jefford y Johncock ensayaron las reacciones de algunas diazocetonas derivadas de pirrol e indol y lograron preparar anillos de seis miembros fusionados a dichos sistemas;⁴⁹ posteriormente aplicaron con éxito esta reacción en la síntesis de la Ipilbaldina (83, esquema 24) la cual implicó la preparación de la diazocetona 81 y su ciclación al compuesto 82 utilizando acetato de rodio.⁵⁰



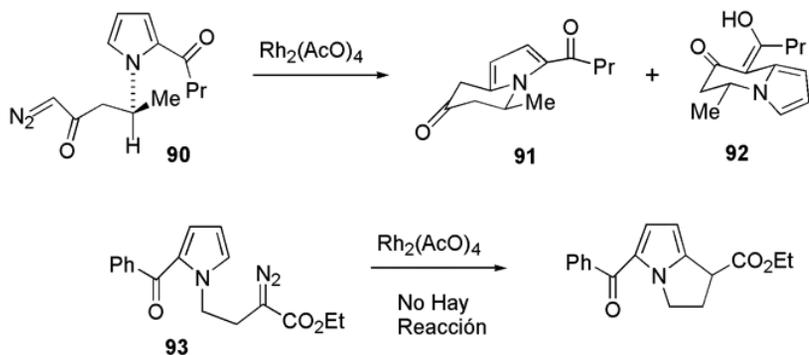
Esquema 24. Síntesis de la linalbina 83 a partir de la inserción intramolecular de carbenoides a pirrol.

De la misma manera a partir de las diazocetonas 84 y 87 ha logrado preparar los compuestos cíclicos 87 y 90 los cuales se han transformado para dar los alcaloides Monomorina (86)⁵¹ e indolizina 167B (89, Esquema 25).⁵²



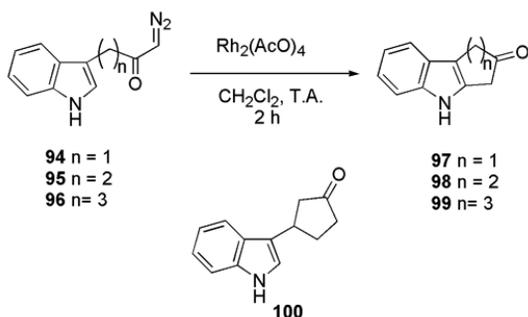
Esquema 25. Síntesis de la Monomorina 86 e Indolizina 167B 89 a partir de la inserción intramolecular de carbenoides a pirrol.

La presencia de grupos electroattractores en el anillo del pirrol dificulta la ciclación de las pirroildiazocetonas derivadas y disminuye los rendimientos. Jefford informó la reacción intramolecular de la diazocetona 90 logrando aislar el compuesto 91 en 66% de rendimiento, y el compuesto 92 con un 15% de rendimiento (esquema 26);^{52b} pero también puede impedir por completo el proceso de ciclación, como lo informan Müller y Polleux al intentar hacer reaccionar el diazoéster 93 con diversos catalizadores de rodio en condiciones diversas sin poder aislar la estructura cíclica que corresponde al ketorolac, un potente antiinflamatorio.⁵³



Esquema 26. Efecto de los grupos electroattractores en la inserción intramolecular de carbenoides a pirrol.

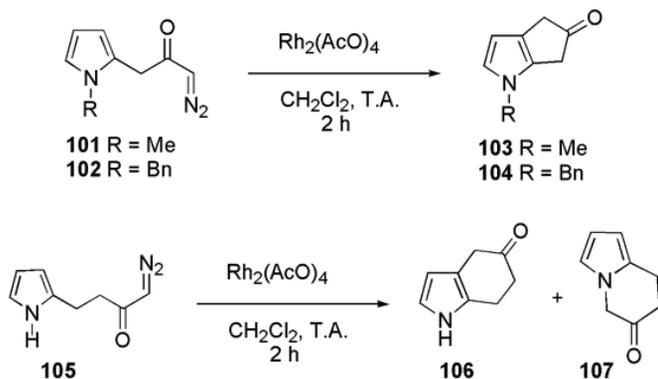
La ciclación de α -diazocanoilpirroles o indoles en donde la cadena está adherida al C-2 o al C-3 ha sido poco estudiada. Al respecto, el grupo de Davies realizó la descomposición de la vinil diazocetona 65 mediante el uso de octanoato de rodio para dar como producto principal el tropano fusionado 66 en rendimiento moderado. Por otra parte, Capretta y Salim reportaron la formación de los productos de ciclación 97-100 a partir de las diazocetonas 94-96 respectivamente utilizando acetato de rodio como catalizador y probando la viabilidad de esta clase de procesos (Esquema 27).⁵⁴



Esquema 27. Inserciones intramoleculares de carbenoides a indol.

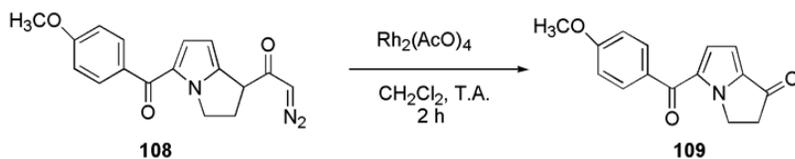
En este sentido, en el año de 2004, el grupo de Cuevas-Yañez realizó estudios de ciclación intramolecular de diazoalcanoilpirroles y diazoalcanoilindoles,⁵⁵ y además de obtener los compuestos 97-100 reportados también por Salim y Capretta,⁵⁴ obtuvo los pirroles fusionados 103-104 a partir de las

diazocetonas 101-102. Por otra parte, la reacción de la pirroildiazobutano-
na 105 con acetato de rodio dio una mezcla de las cetonas cíclicas 106
(30%) y 107 (15%) derivadas de la inserción intramolecular a los enlaces
C-3H y N-H del anillo del pirrol, ésta relación de productos fue siempre la
misma al variar la temperatura y la cantidad de catalizador (esquema 28).
En contraste, Capretta y Salim informan una relación 2.7:1 de productos
cuando hicieron reaccionar la diazopropanona análoga a la diazobutano-
na 105 formando los respectivos anillos de 5 miembros fusionados, en donde
el compuesto mayoritario es el producto de inserción al enlace N-H.⁵⁵



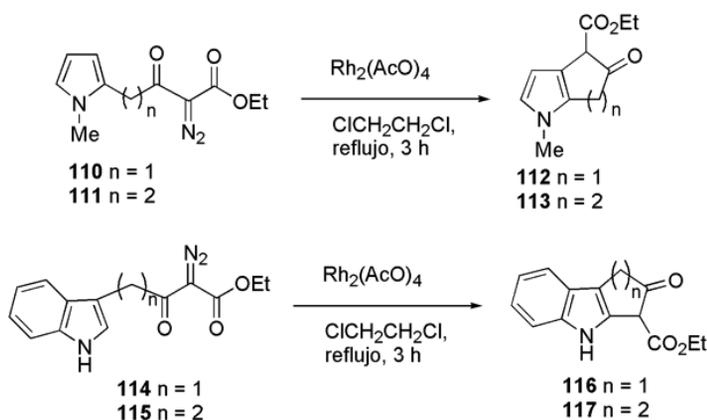
Esquema 28. Inserciones intramoleculares de carbenoides derivados de diazoalcanoil pirrol.

Aún más difícil de racionalizar es la formación de la ciclopentanona 109 a partir de la diazocetona 108, la cual se hizo reaccionar a temperatura ambiente con una cantidad catalítica de acetato de rodio utilizando diclorometano como disolvente, el rendimiento de la reacción fue de 45%.⁵⁶ El mecanismo probablemente implica la transposición del carbenoide y la posterior sustitución *ipso* en el carbono C-2 del anillo del pirrol (Esquema 29).



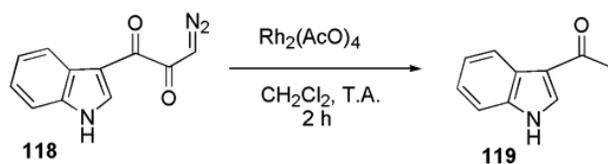
Esquema 29. Fragmentación de carbenoides derivados de diazoalcanoil pirrol.

Por otra parte los α -diazob- β -cetoésteres 110 y 111 no reaccionan con acetato de rodio en diclorometano a temperatura ambiente, la transformación de dichos diazocetoésteres a los compuestos de ciclación 112 y 113 ocurrió cuando se cambió el disolvente a 1,2-dicloroetano y la reacción se llevó a cabo en condiciones de reflujo. No queda claro qué factores controlan estas reacciones dado que se han reportado inserciones de carbenoides derivados de β -cetoésteres a sistemas aromáticos tanto a temperatura ambiente como a la temperatura de reflujo de 1,2-dicloroetano,⁵⁷ pero probablemente la causa sea la mayor estabilidad de los α -diazob- β -cetoésteres por resonancia con respecto a aquellos compuestos α -diazocarbonílicos. De la misma manera la reacción con acetato de rodio (II) de los indoil α -diazob- β -cetoésteres 114 y 115 generó los compuestos tricíclicos esperados 116 (55%) y 117 (52%) como los productos de reacción mayoritarios en cada caso (Esquema 30).



Esquema 30. Inserciones intramoleculares de carbenoides a pirrol e indol.

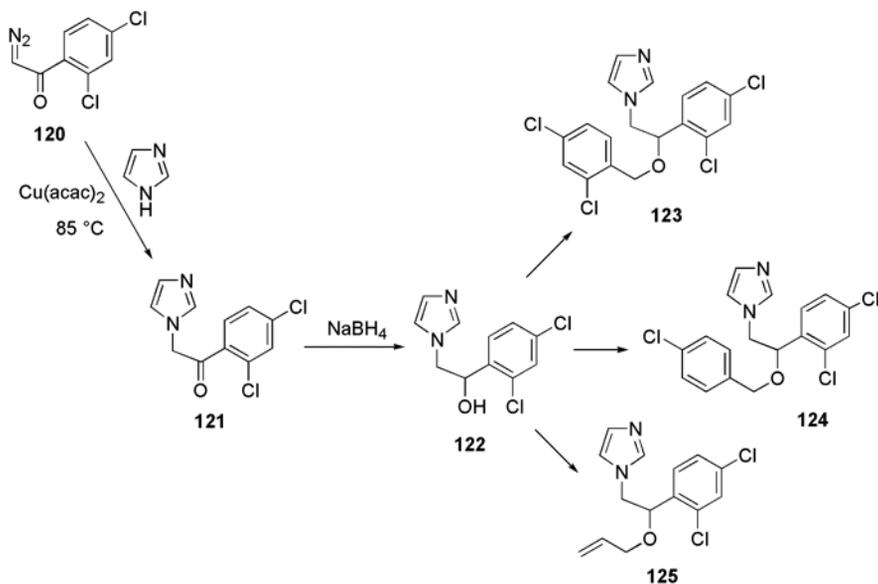
La presencia de grupos electroattractores sobre la cadena lateral en los diazoalcanoilindoles influye en el proceso de ciclación intramolecular, tal como se observa al hacer reaccionar el diazo glioxalil indol 118, el cual genera el acetil indol 119 cuando se hace reaccionar frente a cantidades catalíticas de acetato de rodio (II), a través de una transposición de Wolff en lugar del proceso de ciclación esperado (Esquema 31)⁵⁸.



Esquema 31. Transposición de Wolff de la indoil diazocetona 118.

4.2.4. Imidazol y análogos

A diferencia de lo que ocurre con las reacciones de carbenoides con sistemas monoheteroaromáticos, las reacciones con sistemas aromáticos diheteroatómicos se han examinado con menor frecuencia. Como ejemplo, se tiene un reporte de una reacción intermolecular catalizada por rodio de un cetocarbenoide con isoxazol,⁵⁹ por otra parte, Pellicciari y colaboradores han descrito la *N*-alquilación de imidazoles y bencimidazoles con compuestos diazocarbonílicos a través de condiciones catalizadas por bronces de cobre⁶⁰ o en condiciones fotolíticas.⁶¹ Éste proceso ha sido aplicado en la preparación de derivados antifúngicos del imidazol, tales como el bifonazol,⁶² así como la familia de compuestos antimicóticos Miconazol (123), Econazol (124) y Enilconazol (125), los cuales se preparan del alcohol precursor 122, obtenido por la reducción de la imidazolilcetona 121, que a su vez se sintetizó a partir de la reacción de inserción intermolecular del carbenoide derivado de la diazocetona 120 al imidazol, catalizado por el acetilacetato de cobre (II).⁶³ Estas transformaciones se muestran en el Esquema 32.



Esquema 32. Alquilación via carbenoide del imidazol y síntesis de miconazol 123 y análogos.

Referencias

1. (a) Büchner, E.; Curtius, T. Ver. *Dtsch. Chem. Ges.* 1885, 18, 2371. (b) Büchner, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1896, 29, 106.
2. (a) Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 765. (b) Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 873.
3. McKervery, M. A.; Russell, D. N.; Twohig, M. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 491.
4. Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1956, 598, 38.

5. (a) Constantino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Bul. Soc. Chim. Fr.* 1970, 907. (b) Ledon, H.; Cannic, G.; Linstrumelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 3971.
6. Scott, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 882.
7. (a) Vogel, E.; Reel, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4388. (b) Vogel, E.; Vogel, A.; Kübbeler, H. K.; Sturm, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1970, 9, 514.
8. (a) Sudrik, S. G.; Nanjundiah, B. S.; Sonawane, H. R. *Indian J. Chem.* 1997, 36B, 1103. (b) Sonawane, H. R.; Nanjundiah, B. S.; Sudrik, S.G. *Indian J. Chem.* 1992, 31B, 606.
9. Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. N.; Tuladhar, S. M.; Twohig, M. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1990, 1047.
10. Duddeck, H., Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Twohig, F. M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1586.
11. Rodriguez-Cardenas, E.; Sabala, R.; Romero-Ortega, M.; Ortiz, A.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* 2012, 14, 238.
12. Pusino, A.; Saba, A., Rosnati, V. *Tetrahedron* 1986, 42, 4319.
13. (a) Hrytsak, M.; Etkin, N.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 5679. (b) Hrytsak, M.; Durst, T. *J. Chem Soc. Chem. Commun.* 1987, 1150. (c) Babu, S. D.; Hrytsak, M.; Durst, T. *Can. J. Chem.* 1989, 67, 1071. (d) Etkin, N.; Babu, S. D.; Fooks, C. J.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1093.
14. Doyle, M. P.; Shanklin, M. S., Pho, H. Q.; Mahapatro, S. N. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1017.
15. Miah, S.; Slawim, A. M. Z.; Moody, C.; Sheehan, S. M.; Marino, J. P.; Semones, M. A.; Padwa, A. *Tetrahedron* 1996, 52, 2489.

16. Novak, J.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1958, 23, 1126.
17. (a) Wenkert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J. H. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6203. (b) Shieh, P. C.; Ong, C. W. *Tetrahedron* 2001, 57, 7303.
18. Adams, J.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 35.
19. Müller, E.; Kessler, H.; Fricke, H.; Suhr, H. *Tetrahedron Lett.* 1963, 4, 1047.
20. Wenkert, E.; Guo, M.; Pizzo, F.; Ramachandran, K.; *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1429.
21. (a) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5036. (b) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J.; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 299.
22. Nwaji, M. N.; Onyiriuka, O. S.; *Tetrahedron Lett.* 1974, 26, 2255.
23. Wenkert, E., Decorzant, R.; Näf, F. *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 756.
24. Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O.; Guan, Y.; Wenkert, E. *Helv. Chim. Acta* 2000, 83, 755.
25. (a) Wang, Y.; Zhu, S., Zhu, G.; Huang, Q. *Tetrahedron* 2001, 57, 7337. (b) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10774. (c) Davies, H. M. L.; Clark, D. M.; Smith, H. D. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5659. (d) Davies, H. M. L.; Smith, H. D., Korkor, O. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1853.
26. Davies, H. M. L.; Calvo, R. L.; Towsen, R. J.; Ren, P.; Churchill, R. M. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4261.
27. Steinkopf, W.; Augenstadt-Janssen, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1922, 428, 154.

28. Novak, J.; Ratusky, J.; Snerberk, V.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1957, 22, 1836.
29. Gillespie, R. J.; Porter, A. E. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 2624.
30. Tramer, G. K.; Capretta, A. *Tetrahedron* 1998, 54, 15499.
31. (a) Frampton, C. S.; Pole, D. L.; Yong, K.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5081. (b) Yong, K.; Salim, M.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9828.
32. Storflor, H.; Skramstad, J.; Nordenson, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 208.
33. Nenitzescu, C. D.; Solomonica, E. *Chem. Ber.* 1931, 64, 1924.
34. Sohl, W. E.; Shriner, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 3828.
35. Rapoport, H.; Jorgensen, E. *J. Org. Chem.* 1949, 14, 664.
36. Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1947, 17, 245.
56. (a) Maryanoff, B. E. *J. Heterocycl. Chem.* 1977, 14, 177. (b) Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4410. (c) Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3000.
37. Tammy, J. R.; Grossman, J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6495.
39. Biellmann, J. F.; Goeldner, M. P. *Tetrahedron* 1971, 27, 2957.
40. Muthusamy, S.; Gunanathan, C. *Synlett* 2002, 1783.
41. (a) Davies, H. M. L.; Saikali, E.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5696. (b) Davies, H. M. L., Young, W. B.; Smith, H. D. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4653.

42. Kende, A. S.; Smalley, T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 7431.
43. Davies, H. M. L.; Matasi, J. J., Ahmed, G. *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 2305.
44. Jackson, R. W.; Manske, R. H. *Can. J. Res. B* 1935, *13*, 170.
45. Gibe, R., Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 6247.
46. Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Babu, S. A.; Suresh, E.; Dastidar, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 2002, 824.
47. Hatsumoto, M.; Watanabe, N.; Kobayashi, H. *Heterocycles*, 1987, *26*, 1479.
48. Galeazzi, E.; Guzman, A.; Pinedo, A.; Saldaña, A.; Torre, D.; Muchowski, J.M. *Can. J. Chem.* 1983, *61*, 454.
49. Jefford, C. W.; Johncock, W. *Helv. Chim. Acta* 1983, *66*, 2666.
50. (a) Jefford, C. W., Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* 1986, *69*, 2048. (b) Jefford, C. W.; Zaslona, A. *Tetrahedron Lett.* 1985, *26*, 6035.
51. Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* 1989, *72*, 1749.
52. (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* 1993, *39*, 3119. (b) Jefford, C. W., Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 3513.
53. Müller, P.; Polleux, P. *Helv. Chim. Acta* 1998, *81*, 317.
54. Capretta, A.; Salim, M. *Tetrahedron* 2000, *56*, 8063.
55. Cuevas-Yañez, E.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron* 2004, *60*, 1505.

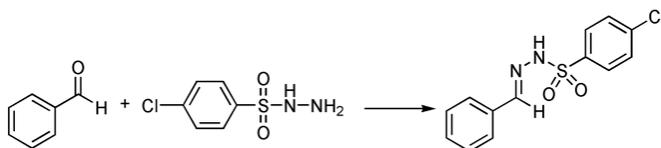
56. Cuevas-Yañez, E.; Hernández-Ortega, S.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C.; Cruz-Almanza, R. *J. Chem. Res.* 2007, 670.
57. Zaragoza, F. *Tetrahedron* 1995, 51, 8829.
58. Cuevas-Yañez, E.; Cruz-Almanza, R. *J. Mex. Chem. Soc.* 2004, 48, 46.
59. Padwa, A.; Dean, D. C.; Osterhout, M. H.; Precedo, L.; Semones, M. A. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5347.
60. (a) Pellicciari, R.; Curini, M.; Spagnoli, N.; Ceccherelli, P. *Synthesis* 1981, 629. (b) Pellicciari, R.; Curini, M.; Spagnoli, N. *Archiv. Pharm.* 1984, 317, 38.
61. Pellicciari, R.; Benedetto, D. S.; Santucci, S. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3103.
62. Cuevas-Yañez, E., Serrano, J.M., Huerta, G., Muchowski, J.M., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron*, 2004, 62, 9391.
63. Cuevas-Yañez, E.; Canul-Sánchez, A.; Serrano-Becerra, J. M.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *J. Mex. Chem. Soc.* 2004, 48, 49.

A AVANCES EN EL USO DE SULFONILHIDRAZO-
NAS COMO PRECURSORES DE COMPUESTOS
DIAZO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Capítulo V

5.1 ASPECTOS GENERALES

En 1898 Curtius y Lorenzen observaron que al combinar cloruro de bencensulfonilo con hidrazina se formaba fenilsulfonilhidrazina. La condensación de esta especie con benzaldehído o cualquier cetona produce la correspondiente fenilsulfonilhidrazona (Esquema 1).¹⁻³



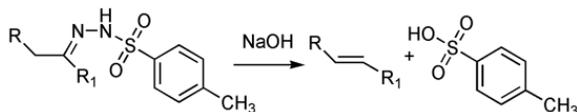
Esquema 1. Síntesis de sulfonilhidrazonas a partir de benzaldehído.

Estas estructuras se convirtieron en una importante herramienta para el desarrollo de un gran número de metodologías sintéticas atractivas. 54 años después, Bamford y Stevens, observaron algunas características de estas sustancias, las cuales derivaron en la síntesis de alquenos a partir de las *p*-toluensulfonilhidrazonas⁴ y en 1967, Shapiro utilizó las *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas siendo estas especies precursoras de reactivos alqueno de litio.⁵⁻⁷ De igual forma, en la actualidad estos compuestos son utilizados como precursores de carbenos.⁸⁻⁹ Por ello, se han convertido en materiales de partida muy versátiles desarrollándose una vasta química en torno a ellos.

5.2 TRANSFORMACIONES FUNDAMENTALES DE TOSILHIDRAZONAS

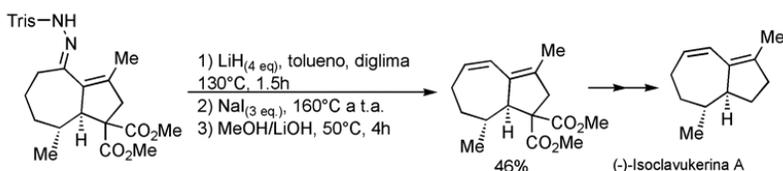
5.2.1. Reacción de Bamford-Stevens

La reacción consiste en la descomposición de las *p*-toluensulfonilhidrazonas derivadas de cetonas o aldehídos, mediada por una base fuerte y disolvente prótico, generando un alqueno y ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 2).⁴



Esquema 2. Reacción de Bamford-Stevens.

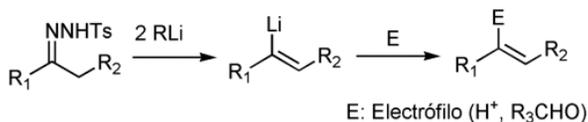
La reacción de Bamford-Stevens se ha aplicado de forma habitual para transformar compuestos carbonílicos en alquenos, por ejemplo, en la síntesis total de (-)-Isoclavukerina A, desarrollada por Trost (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Síntesis total de (-)-Isoclavukerina A.

5.2.2. Reacción de Shapiro

La Reacción de Shapiro⁵ consiste en la descomposición de una sulfonilhidrazona en presencia de dos equivalentes de una base fuerte, en general un compuesto organolítico para generar un intermediario vinil-litio, que puede ser hidrolizado o intercambiado por otro electrófilo (Esquema 4).¹¹



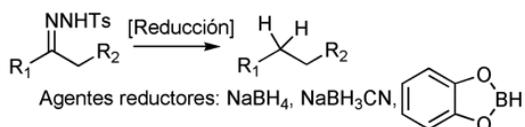
Esquema 4. Reacción de Shapiro.

La reacción de Shapiro es un proceso sintético atractivo debido a que constituye una metodología simple para convertir compuestos carbonílicos en una gran variedad de estructuras olefínicas entre las que se incluyen vinilsilanos, nitroolefinas, sulfuros de vinilo y derivados de ácido acrílico funcionalizados.¹²

La reacción de Shapiro presenta una ventaja muy interesante frente a la transformación de Bamford-Stevens. El dianión que se genera en el medio durante el proceso no tiende a reagruparse, algo que podría ocurrir con los intermedios de tipo carbeno, propios de la reacción de Bamford-Stevens.

5.2.3. Reducción de Tosilhidrazonas

La reducción de *N*-tosilhidrazonas a hidrocarburos con hidruros de boro constituye una alternativa suave y selectiva a la reacción estándar de Wolff-Kishner. Un ejemplo de ello es el uso de borohidruro de sodio, sin embargo los resultados no son satisfactorios.¹³ Por el contrario, el empleo de NaBH_3CN ¹⁴ y de catecolborano¹⁵ como agentes reductores producen resultados satisfactorios (Esquema 5).

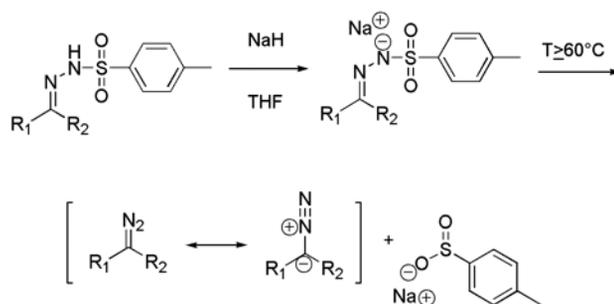


Esquema 5. Reducción de *N*-tosilhidrazonas con especies hidruro como agentes reductores.

5.3 EL USO DE *p*-TOLUENSULFONILHIDRAZONAS COMO PRECURSORES DE CARBENOS POR GENERACIÓN *IN SITU* DE COMPUESTOS DIAZO

Cabe resaltar que las *N*-tosilhidrazonas son estructuras con un valor sintético enorme, dentro de sus aplicaciones se puede mencionar que constituyen una fuente de compuestos diazo de una reactividad modulable.

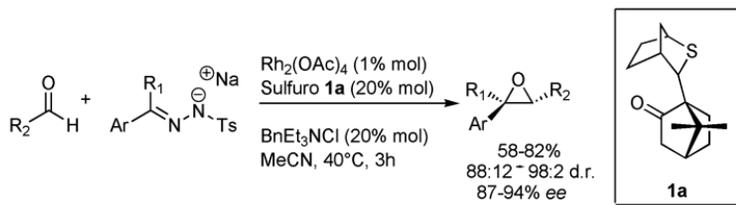
Una alternativa segura para la síntesis de compuestos diazo surge a partir del trabajo desarrollado por Aggarwal, tomando como base la reacción clásica de Bamford-Stevens. Su contribución dio un gran avance, debido a que es un método eficaz para la generación *in situ* de estos compuestos a partir de *p*-toluensulfonilhidrazonas, bajo condiciones suaves de reacción y en una gran variedad de disolventes.¹⁶⁻¹⁷ Su obtención da inicio con la desprotonación de la *p*-toluensulfonilhidrazona para la formación del correspondiente anión. Si la reacción está en condiciones de baja temperatura, la sal de la hidrazona puede ser aislada, y si ocurre que en el medio de reacción hay un calentamiento generalmente de 60°C o temperaturas superiores, el anión sulfinato se disocia generando el compuesto diazo (Esquema 6).



Esquema 6. Generación de compuestos diazo a partir de *p*-toluensulfonilhidrazonas

5.3.1. Aplicaciones en reacciones de epoxidación

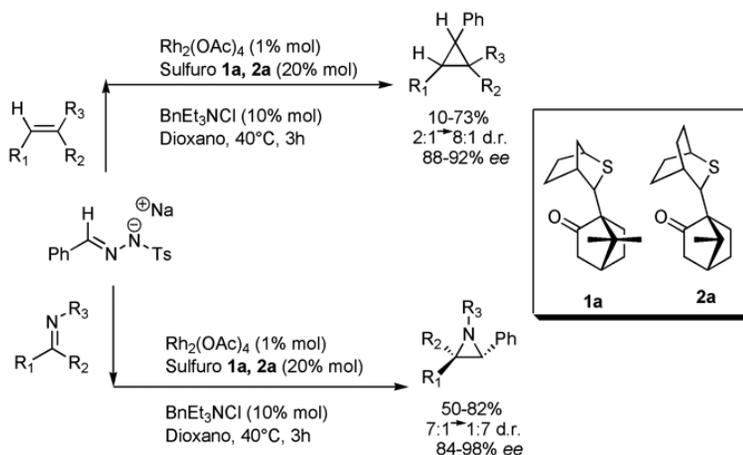
Aggarwal y colaboradores han utilizado la metodología descrita anteriormente para la transformación de compuestos carbonílicos en épidos de forma directa, en una reacción catalizada por sales de rodio (II). El empleo de sulfuros quirales como precursores de iluros de azufre ha proporcionado elevadas enantio- y diastereoselectividades (Esquema 7).¹⁸



Esquema 7. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de epoxidación.

5.3.2. Aplicaciones en reacciones de aziridinación

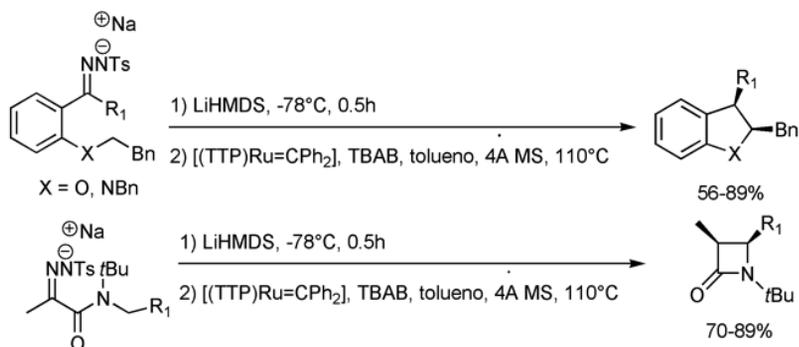
Aggarwal extendió este concepto a la síntesis de aziridinas asimétricas de iminas y a la ciclopropanación de alquenos deficientes en densidad electrónica, utilizando los sulfuros derivados de cetonas quirales (Esquema 8).¹⁹



Esquema 8. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de aziridinación.

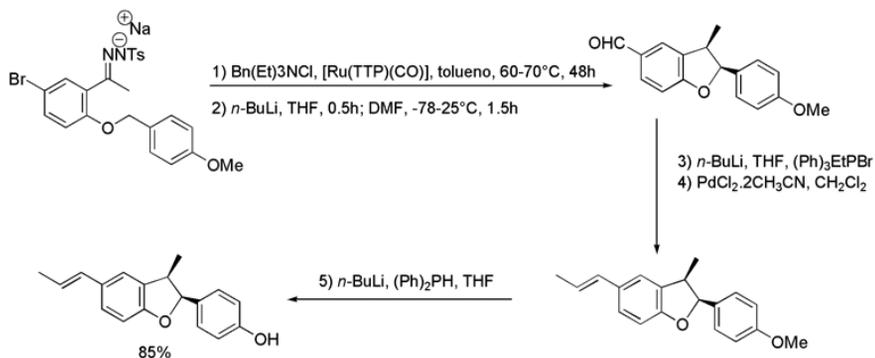
5.3.3. Aplicaciones en reacciones de inserción a enlaces C-H

Por otra parte Che-Ming Che y colaboradores emplearon las *N*-tosilhidrazonas como precursoras de carbenos en un proceso de activación C-H, utilizando un complejo de rutenio con metaloporfirinas. Las reacciones proceden con buenos rendimientos (Esquema 9).²⁰



Esquema 9. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de inserción C-H.

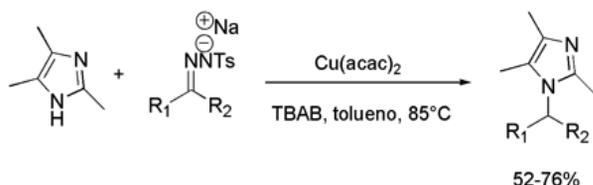
Esta estrategia sintética se ha aplicado a la síntesis de moléculas naturales tales como el (\pm)-*epi*-conocarpano, en la cual el paso clave es el uso de las *N*-tosilhidrazonas y la formación del carbeno a partir del grupo diazo *in situ* (Esquema 10).²¹



Esquema 10. Síntesis de (\pm)-*epi*-conocarpano.

5.3.4. Aplicaciones en reacciones de *N*-alquilación de imidazoles catalizadas por cobre

El grupo de Cuevas-Yañez ha empleado las *N*-tosilhidrazonas en presencia de Cu(acac)₂, los compuestos α -diazocarbonilos o los diazoalcanos procedentes de hidrazonas experimentan una reacción de inserción en el enlace N-H de imidazoles y bencimidazoles, involucrando un proceso utilizando cobre (Esquema 11).²²



Esquema 11. *N*-alquilación de imidazoles a partir de *N*-tosilhidrazonas.

5.3.5. Aplicaciones en reacciones de eterificación mediada por nanopartículas de plata y nanopartículas de cobre-hierro

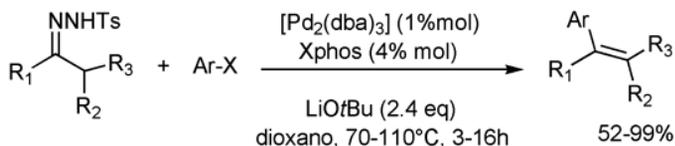
Del mismo modo, en el grupo de Cuevas-Yañez se han empleado las *N*-tosilhidrazonas en presencia de nanopartículas de plata y de cobre-hierro, para formar el metalocarbeno en la síntesis de éteres, con rendimientos de regulares a buenos, generando así un proceso más económico y sustentable (Esquema 12).²³



Esquema 12. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de eterificación.

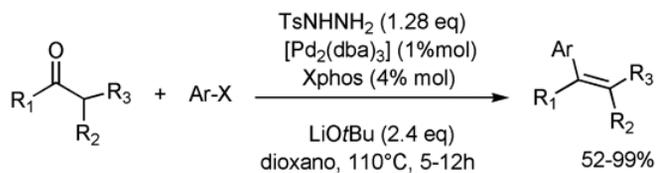
5.3.6. Aplicaciones en reacciones de acoplamiento C-C

El grupo de Valdés y Barluenga ha utilizado la reactividad de las *N*-tosilhidrazonas, para las reacciones de acoplamiento cruzado en presencia de paladio, para la formación de olefinas di, tri o tetra sustituidas, con rendimientos buenos y en ausencia de compuestos organometálicos (Esquema 13).²⁴



Esquema 13. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento.

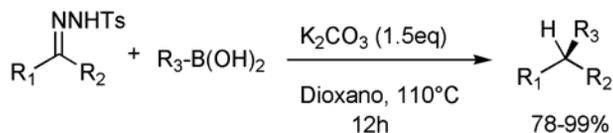
Del mismo modo se realizaron las reacciones de acoplamiento cruzado mediante un proceso *one pot*, obteniendo rendimientos buenos (Esquema 14).²⁵⁻²⁶



Esquema 14. Reacción multicomponente de acoplamiento cruzado.

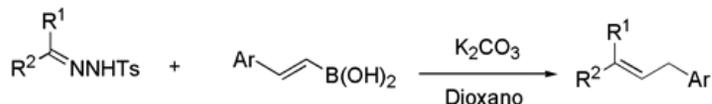
5.3.7. Aplicaciones en reacciones de acoplamiento con ácidos borónicos

El grupo de Valdés y Barluenga ha utilizado las *N*-tosilhidrazonas, para llevar a cabo un proceso de acoplamiento reductor en ausencia de metales y con la utilización de ácidos borónicos, obteniendo rendimientos excelentes (Esquema 15).²⁷



Esquema 15. Reacción de acoplamiento reductor de las *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

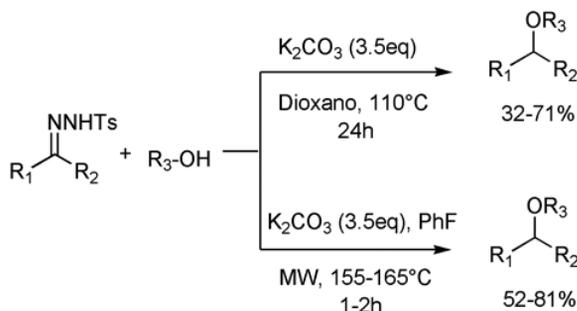
Adicionalmente, este mismo grupo ha llevado a cabo reacciones de acoplamiento de ácidos alquénil borónicos con *N*-tosilhidrazonas para preparar diversas olefinas en buenos rendimientos en un proceso libre de catalizadores metálicos (Esquema 16).²⁸



Esquema 16. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de eterificación.

5.3.8. Aplicaciones en la síntesis de éteres en un proceso libre de catalizadores metálicos

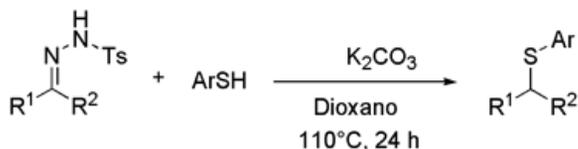
El grupo de Valdés y Barluenga han verificado la formación de enlaces carbono-oxígeno en la síntesis de éteres a partir de las *N*-tosilhidrazonas y alcoholes en un proceso libre de catalizadores metálicos a través de un proceso térmico asistido por microondas en buenos rendimientos, con la ventaja de que el proceso puede realizarse de una forma *one pot* (Esquema 17).²⁹



Esquema 17. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de eterificación.

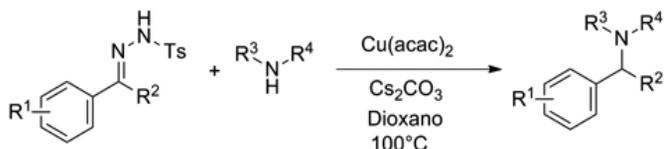
5.3.9. Otras aplicaciones en procesos de inserción inter e intramoleculares

De manera adicional a los ejemplos presentados en subcapítulos anteriores, existen reportes recientes sobre reacciones de inserción intermolecular sobre tiofenoles y ariltioles con tosilhidrazonas bajo condiciones térmicas en un proceso libre de catalizadores metálicos en rendimientos de moderados a buenos (Esquema 18).³⁰ En este caso, los principales productos que se aislaron de estas reacciones fueron los sulfuros arílicos correspondientes.



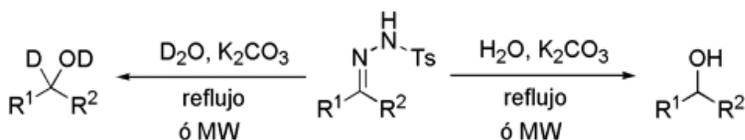
Esquema 18. Formación de sulfuros a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Por otra parte, las aminas parecen poco reactivas cuando se tratan con tosilhidrazonas en condiciones térmicas libres de metales, sin embargo, Hamze y colaboradores reportaron el acoplamiento de tosilhidrazonas con aminas secundarias para obtener aminas terciarias cuando se tratan estos reactivos en presencia de cantidades catalíticas de acetilacetato de cobre (II) y carbonato de cesio como base (Esquema 19).³¹



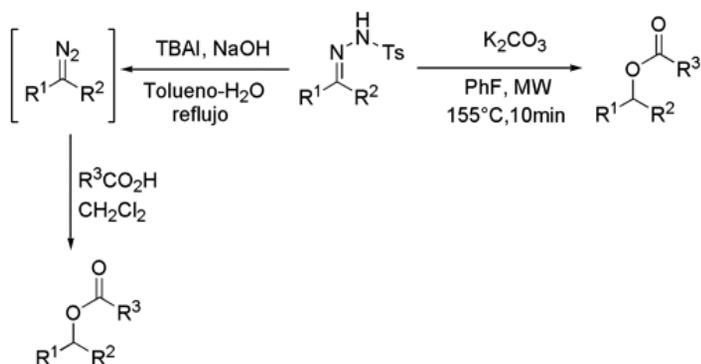
Esquema 19. Formación de aminas a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Las tosilhidrazonas son capaces de reaccionar con nucleófilos tan débiles como el agua. En este caso, los productos que se obtienen son alcoholes a través de procesos libres de catalizadores metálicos asistidos por calentamiento convencional o por irradiación de microondas, con lo cual los tiempos de reacción se acortan y los rendimientos aumentan. Esta reacción puede adaptarse para preparar alcoholes deuterados utilizando óxido de deuterio en vez de agua, con lo cual se genera un método alternativo para la obtención de esta clase de sustancias a partir de compuestos carbonílicos (Esquema 20).³²



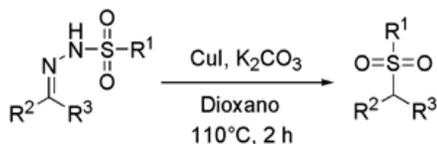
Esquema 20. Formación de alcoholes y alcoholes deuterados a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Otra clase de nucleófilos utilizados en los procesos de acoplamiento reductivo de las tosilhidrazonas son los carboxilatos. En este caso, los productos de reacción obtenidos son ésteres, los cuales se pueden preparar utilizando condiciones convencionales de calentamiento a reflujo en un sistema bifásico de disolventes agua-tolueno, o bien a través de un proceso de una sola etapa asistido por microondas (Esquema 21).³³



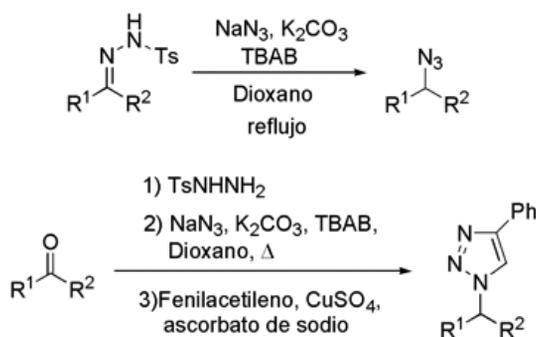
Esquema 21. Formación de ésteres a partir de *N*-tosilhidrazonas.

En ausencia de especies nucleofílicas, las tosilhidrazonas experimentan la pérdida de nitrógeno molecular con la posterior contracción de la molécula de tosilhidrazona para obtener la sulfona correspondiente. La reacción ocurre en presencia de yoduro cuproso y una base con rendimientos superiores al 90% (Esquema 22).³⁴



Esquema 22. Formación de sulfonas a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Otra aplicación interesante consiste en la reacción en fase heterogénea de las *N*-tosilhidrazonas con azida de sodio para formar alquil azidas, debido a que las azidas son materiales de partida importantes para la obtención de 1,2,3-triazoles, se diseñó un proceso consecutivo que parte de diversos aldehídos y cetonas hasta obtener los triazoles correspondientes, utilizando como reacciones clave la inserción de azidas a carbenos derivados de tosilhidrazonas, y la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (Esquema 23).³⁵



Esquema 23. Formación de alquil azidas y 1,2,3-triazoles a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Los resultados descritos en los últimos apartados muestran la viabilidad que presentan las *N*-tosilhidrazonas para su uso en la generación *in situ* de compuestos diazo, los cuales pueden reaccionar tanto en procesos catalíticos como en procesos térmicos libres de catalizador asistidos por microondas como fuentes alternativas de energía, generando especies intermediarias tales como carbenos o carbenoides en altos rendimientos, y minimizando los riesgos potenciales de explosión, envenenamiento y corrosión que implican el uso de cantidades estequiométricas de compuestos diazo. Estos intermediarios resultan muy útiles, pues conducen a la formación de nuevas sustancias a partir de materiales económicos y de fácil preparación, por lo que se espera que en un futuro próximo las *N*-tosilhidrazonas y sus reacciones disfruten de mayores aplicaciones en síntesis orgánica.

Referencias

1. Bayer, H.; Walter, W.; Barluenga J. *Manual de Química Orgánica* editorial Reverté S.A., 1987, pp. 757. 761
2. Carey, F. *Química Orgánica*, 6 edición, 2003, pp. 898. 901
3. Curtius, Lorenzen, F., *J. Prakt. Chem.* 1898, 58, 160

4. Bamford, W.R., Stevens, T.S., *J. Chem.Soc.* 1952, 4735
5. Shapiro, R. H., Heath, M. J. *J.Am.Chem. Soc.* 1967, 89, 5734
6. Shapiro, R. H., *Org. React.* 1975, 23, 405
7. Adlington, R. M., Barrett, A. G. M., *Acc.Chem.Res.* 1983, 16, 55
8. Robson, J. H., Schechter, H. J., *J.Am.Chem.Soc.* 1967, 89, 7112
9. Foster, A. M., Agosta, W. C., *J.Org.Chem.* 1972, 37, 61
10. Kürti, L., Czakó, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, 2005, pag. 37
11. Stemke, J.E., Bond, F.T., *Tetrahedron*, 1975, 16, 1815
12. Kishner, N., Russ, J. *Russ. Chem. Soc.* 1911, 43, 582
13. Caglioti, L. *Tetrahedron* 1966, 22, 487
14. Hutchins, R.O., Maryanoff, B.E., Milewski, C.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1793
15. Kabalka, G.W., Yang, D.T., Baker, D.C., *J. Org. Chem.* 1976, 41, 574
16. Aggarwal, V.K., Alonso, E., Bae, I., Hynd, G., Lydon, K.M., Palmer, M.J., Patel, M., Porcelloni, M., Richardson, J., Stenson, R.A., Studley, J.R., Vasse, J.L., Winn, C.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 10926
17. Fulton, J.R., Aggarwal, V.K., de Vicente, J., *J. Org. Chem.*, 2005, 1479
18. Aggarwal, V.K., Alonso, E., Hynd, G., Lydon, K.M., Palmer, M.J., Porcelloni, J.R., Studley, J.R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 1430

19. Aggarwal, V.K., Alonso, E., Fang, G., Ferrara, M., Hynd, G., Porcelloni, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 1433
20. Cheung, W., Zheng, L., Yu, Y., Zhou, C., Che, M., *Org. Lett.*, 2003, 5, 2535
21. Zheng, L., Yu, W.Y., Xu, M.X., Che, C.M., *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 1445
22. Cuevas-Yañez, E., Serrano, J.M., Huerta, G., Muchowski, J.M., Cruz-Almanza, R., *Tetrahedron*, 2004, 62, 9391.
23. García, M. A.; García-Muñoz, A.; Peña, J. A.; Trujillo-Reyes, J.; Morales-Luckie, R. A.; Avalos-Borja, M.; Vilchis-Nestor, A. R.; Sánchez-Mendieta, V.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E. *Lett. Org. Chem.* 2012, 9, 2.
24. Barluenga, J., Escribano, M., Moriel, P., Aznar, F. Valdés, C., *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 13291
25. Barluenga, J., Escribano, M., Aznar, F., Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 6853
26. Barluenga, J., Tomás-Gamasa, M., Moriel, P., Aznar, F. Valdés, C., *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 4792
27. Barluenga, J., Tomás-Gamasa, M., Aznar, F., Valdés, C. *Nature Chem.*, 2009, 1, 494
28. Perez-Aguilar, M. C.; Carlos Valdes, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5953.
29. Barluenga, J., Tomás-Gamasa, M., Aznar, F., Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 4993
30. Ding, Q.; Cao, B.; Yuan, J.; Liua, X.; Peng, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 748

31. Hamze, A.; Treguier, B.; Brion, J. D.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 6200
32. García-Muñoz, A.; Ortega-Arizmendi, A. I.; García-Carrillo, M. A.; Díaz, E.; Gonzalez-Rivas N.; Cuevas-Yañez, E. *Synthesis* 2012, 44, 2237.
33. García-Muñoz, A. H.; Tomás-Gamasa, M.; Pérez-Aguilar, M. C.; Cuevas-Yañez, E.; Valdés, C. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 3925.
34. Feng, X. W.; Wang, J.; Zhang, J.; Yang, J.; Wang, N.; Yu, X. Q. *Org. Lett.* 2010, 12, 4408.
35. Barluenga, J.; Tomas-Gamasa, M.; Valdes, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 5950.

CONCLUSIONES

Los compuestos diazo son moléculas que han servido como materiales de partida para un gran número de transformaciones, siendo las más importantes aquellas en donde el grupo diazo libera una molécula de nitrógeno para generar un carbeno libre o bien estabilizado con un metal de transición llamado también carbenoide. Estas especies tienen un carácter electrofílico que se ha aprovechado en la preparación de moléculas con estructuras que no son posibles de obtener por otras reacciones.

La cantidad de transformaciones químicas en donde se ven involucrados tanto los compuestos diazo como las especies carbenoides es grande y variada, lo que convierte a estos compuestos en herramientas de síntesis útiles para el químico orgánico contemporáneo.

Muchos de los procesos aquí mostrados seguirán disfrutando de amplia aplicación en síntesis orgánica debido a que además de las ventajas mencionadas con anterioridad, se observa la tendencia de que se están desarrollando nuevos procedimientos para la obtención de compuestos diazo y carbenoides que utilizan materias primas y catalizadores económicamente más accesibles y que disminuyen riesgos con una orientación hacia la sustentabilidad.

A pesar del tiempo transcurrido desde su descubrimiento, los compuestos diazo y las especies carbenoides que de éstos se derivan siguen motivando a muchos grupos de investigación en el mundo, y se está lejos de afirmar que se han agotado los conceptos y reacciones alrededor de este grupo funcional, por el contrario, de manera constante aparecen en todas las revistas científicas artículos que describen nuevos usos y aplicaciones, por lo que el presente libro representa solo un esbozo del gran potencial que tienen los compuestos diazo y de la trascendencia de este grupo funcional en la síntesis orgánica.

Tópicos en Química del grupo Díazo y Carbenoides se terminó de imprimir en noviembre de 2017, en los talleres de IMPRIMEX, Antiguo Camino a Culhuacán, núm. 87, Col. Santa Isabel Industrial, Ciudad de México. El tiraje fue de 1,000 ejemplares.

Diseño de cubiertas:
Cristina Mireles Arriaga

Revisión de pruebas finas:
Piedad Liliana Rivera Cuevas

Coordinación editorial UAEM:
Patricia Vega Villavicencio



El libro expone algunos aspectos que son menos comunes de encontrar en la literatura relacionada con la síntesis y propiedades de estas especies químicas. Aborda temas emergentes acerca del área como la generación *in situ* de diazoalcanos a partir de p-toluensulfonil hidrazonas, entre otros, con un enfoque que muestra al lector la gran versatilidad de reacciones en las cuales se encuentra involucrado el grupo Diazo bajo una perspectiva histórica que permite visualizar cómo ha evolucionado el estado del arte de este del grupo desde sus orígenes hasta nuestros días.

SIEA



gedisa
editorial

311060



9 786078 231218

ISBN UAEM 978-607-422-876-2
ISBN Gedisa 978-607-8231-21-8

IBIC: PNRG