

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

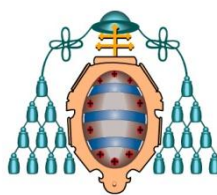
**Nuevos modos de reactividad de diazoalquenos  
estabilizados en procesos catalizados por complejos de  
cobre y de oro**

**Giacomo Lonzi**

Tesis Doctoral

2013





UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

**Nuevos modos de reactividad de diazoalquenos  
estabilizados en procesos catalizados por complejos de  
cobre y de oro**

**Giacomo Lonzi**

Memoria para optar al grado de Doctor



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Vicerrectorado  
de Internacionalización y Postgrado



CENTRO INTERNACIONAL  
DE POSTGRADO  
CAMPUS DE EXCELENCIA  
INTERNACIONAL

## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis</b>	
Español/Otro Idioma: Nuevos modos de reactividad de diazoalquenos estabilizados en procesos catalizados por complejos de cobre y de oro	Inglés: New reactivity pathways for stabilized diazoalkenes in copper and gold catalyzed processes
<b>2.- Autor</b>	
<b>Nombre:</b> Giacomo Lonzi	
Programa de Doctorado: Química Organometálica (Mención de Calidad)	
Órgano responsable: Departamento de Química Orgánica e Inorgánica.	

### RESUMEN (en español)

En la presente Memoria se describen nuevos modos de reactividad de diazoalquenos estabilizados en procesos catalizados por complejos de metales de transición.

Para una mejor comprensión de los resultados mostrados en los distintos capítulos, en la Introducción general de la Memoria se presenta una visión general de la química de los diazoalquenos que incluye la descripción de los principales patrones de reactividad de los mismos.

En el primer capítulo de la Memoria se describe el reagrupamiento oxidativo de diazoalquenos catalizado por triflato de cobre(II). Este proceso, sin precedentes en la bibliografía, conduce a  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -diazoésteres, una familia de diazocompuestos con un patrón de sustitución completamente novedoso. En este capítulo se incluye también un estudio preliminar sobre el potencial sintético de esta nueva familia de diazocompuestos.

En el segundo capítulo se describe la síntesis de indolizinas funcionalizadas por ciclación [3+2] entre diazoalquenos y derivados de piridina catalizada por bromuro de cobre(I). Este proceso tiene lugar con total regioselectividad y tolera una amplia gama de sustitución en el derivado piridínico. Los estudios sintéticos se complementan con cálculos computacionales orientados a un mejor conocimiento del mecanismo de reacción y medidas de fluorescencia de algunas de las indolizinas sintetizadas.

En el tercer capítulo se describe la reactividad de diazoalquenos frente a catalizadores de oro(I) en presencia de nucleófilos. La generación de vinil carbenoides de oro(I) a partir de diazoalquenos se ha descrito muy recientemente y en este capítulo se muestran los resultados de un estudio exhaustivo de la reactividad de estos novedosos sistemas frente a alquenos, alquinos, alenos, arenos y nitrilos. Los resultados obtenidos de este estudio sugieren la formación de vinil carbenoides de oro (I) con una acentuada electrofilia en la posición viniloga. Este capítulo concluye con la síntesis regioselectiva de pirroles mediante una novedosa ciclación [3+2] entre nitrilos y diazoalquenos.





### RESUMEN (en Inglés)

This work describes new reactivity modes of stabilized vinyl diazo compounds in copper and gold catalyzed processes.

The Introduction summarizes the background and state of the art of reactivity of vinyl diazo compounds. Consequently, in this section a detailed description of the most usual reaction pathways for the metal-catalyzed transformations of these versatile compounds is included.

In the first Chapter we developed a convenient copper(II)-catalyzed synthesis of novel  $\beta$ -oxodiazo compounds from vinyl diazo compounds and iodolsylbenzene via an unprecedented oxidation / 1,2-shift of the diazoacetate function. Preliminary studies on the potential of these functionalized diazo compounds were also reported.

In the second Chapter, the copper(I)-catalyzed regioselective [3+2] cyclization of pyridines toward vinyl diazo compounds leading to functionalized indolizine derivatives is reported. A broad range of pyridine derivatives (including quinoline and isoquinoline) is compatible with this cyclization reaction. The process represents the first successful example of metal-catalyzed cyclization of a  $\pi$ -deficient heterocyclic system with vinyl diazo compounds. A computational study of the reaction mechanism and the preliminary fluorescence properties of some of the compounds prepared are also included.

Finally, in the third Chapter we reported new reaction modes in the gold-catalyzed reaction of vinyl diazo compounds and unsaturated substrates (alkenes, alkynes, arenes, allenes) and shown that the product outcomes differ significantly from those obtained using alternative sources of alkenylgold carbenoids. The observed reactivity pattern apparently relies on the formation of a highly electrophilic alkenylgold carbenoid, which may be involved in a carbocation-type mechanism. In the last part of this chapter, we reported a general and efficient approach to the pyrrole nucleus from easily available diazo compounds and nitriles. This process represents an unusual example of transition metal-catalyzed [3+2] cyclization approach to pyrroles involving nitriles as reaction partners.









## ABREVIATURAS

Ac	acetilo	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
Ar	arilo	Tf	trifluorometanosulfonilo
Bn	bencilo	THF	tetrahidrofurano
Bu	butilo	TLC	thin layer chromatography
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo	TMS	trimetilsililo
DCE	1,2-dicloroetano		
DCM	diclorometano		
Eds.	editores		
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución		
Equiv.	equivalente		
Et	etilo		
Hz	Hertzio		
<i>J</i>	constante de acoplamiento		
L	ligando		
Me	metilo		
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy		
Nu	nucleófilo		
Ph	fenilo		
ppm	partes por millón		
<i>i</i> -Pr	isopropilo		
Pr	propilo		
RMN	Resonancia Magnética Nuclear		
t.a.	temperatura ambiente		



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
I.1. Diazocompuestos. Características y clasificación.....	3
I.1.1. Estructura general de los diazocompuestos.....	3
I.1.2. Tipos de diazocompuestos estabilizados y efectos de los grupos estabilizantes sobre los correspondientes carbenoides metálicos.....	6
I.1.2.1. Diazocompuestos sustituidos con un solo grupo estabilizante.....	7
I.1.2.2. Diazocompuestos sustituidos con dos grupos electrón atractores.....	9
I.1.2.3. Diazocompuestos sustituidos con un grupo electrón atractor y uno electrón dador.....	11
I.2. Diazoalquenos.....	13
I.2.1. Vinil $\alpha$ -diazocarbonilos y derivados similares. Principales métodos de preparación.....	13
I.2.1.1. Reacción de <i>Regitz</i> . Tráferencia del grupo diazo.....	14
I.2.1.2. Funcionalización de compuestos $\alpha$ -diazocarbonílicos sencillos.....	17
I.2.1.3. Métodos de síntesis alternativos.....	19
I.3. Diazoalquenos. Reactividad.....	20
I.3.1. Ciclaciones.....	22
I.3.1.1. Reacciones de ciclación [2+1].....	22
I.3.1.2. Reacciones de ciclaciones [3+2].....	25
I.3.1.3. Reacciones de ciclación [3+3].....	29
I.3.1.4. Ciclaciones [4+3].....	33
I.3.2. Formación de iluros.....	35
I.3.3. Reacciones de inserción en enlaces C-H y X-H (X = heteroátomo).....	40
I.3.3.1. Inserciones en enlaces Carbono-Hidrógeno.....	40
I.3.3.2. Reacciones de inserción en enlaces X-H (X = Si, O, N, S).....	47
I.3.4. Reactividad selectiva de la posición viníloga.....	49

I.3.5. Reactividad por el doble enlace de los alqueniil diazocompuestos. ....	54
I.4. Objetivos generales y organización de la Memoria. ....	59
I.5. Diazoalquenos de partida. ....	61
<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>63</b>
<b>Reagrupamiento oxidante de diazoalquenos catalizado por complejos de cobre(II): síntesis de <math>\alpha</math>-diazacetatos funcionalizados en la posición <math>\gamma</math>.....</b>	<b>63</b>
1.1. Antecedentes y objetivo inicial. ....	65
1.2. Discusión de resultados. ....	71
1.2.1. Reacción de vinil diazocompuestos con iodosilbenceno en presencia de triflato de cobre(II) como catalizador: Síntesis de $\beta$ -oxo diazocompuestos. ....	71
1.2.2. Reacción de vinil diazocompuestos con iodosilbenceno en presencia de triflato de cobre(II) como catalizador en alcoholes como disolventes: Síntesis de $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos.....	80
1.2.3 Estudio de la reactividad de los $\beta$ -oxo- y $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos: Resultados preliminares. ....	88
1.2.3.1. Reactividad de la agrupación diazo.....	88
1.2.3.2. Reactividad a través de la función carbonilo. ....	91
1.2.3.3. Reactividad de los $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos. ....	93
1.2.3.4. Reactividad de los nuevos diazocompuestos preparados: una reflexión final.....	94
1.3. Conclusiones.....	97
1.4. Resumen gráfico. ....	99
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>101</b>
<b>Ciclación [3+2] de diazoalquenos y piridinas catalizada por bromuro de cobre(I): síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas. ....</b>	<b>101</b>
2.1. Antecedentes e hipótesis inicial.....	103
2.2. Discusión de resultados. ....	107
2.2.1. Tratamiento de vinil diazocompuestos y piridinas en presencia de bromuro de cobre(I) como catalizador: Estudios iniciales. ....	107

2.2.2. Generalización del proceso.....	110
2.2.3. Propuesta de mecanismo para la síntesis de derivados de indolizina a partir de diazocompuestos 1 y piridinas 16. ....	120
2.2.4. Propiedades de relevancia de las indolizinas sintetizadas. Fluorescencia. ....	126
2.3. Conclusiones.....	129
2.4. Resumen gráfico.....	131
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>133</b>
<b>Generación de vinil carbenoides de oro a partir de diazoalquenos y estudio de su reactividad frente a sustratos insaturados. ....</b>	<b>133</b>
3.1. Antecedentes y objetivos.....	135
3.2. Discusión de resultados. ....	141
3.2.1. Reacción de alquénil diazocompuestos con alquenos en presencia de un catalizador de oro(I) de tipo NHC. ....	141
3.2.2. Reacción de diazoalquenos con alquinos y alenos en presencia de catalizadores de oro(I): resultados preliminares. ....	148
3.2.3. Reacción de alquénil diazocompuestos con sistemas aromáticos electrónicos en presencia de un catalizador de oro(I) de tipo NHC. ....	151
3.2.4. Reacción de alquénil diazocompuestos con nitrilos en presencia de un catalizador de oro(I) de tipo NHC: Síntesis de pirroles. ....	155
3.3. Conclusiones.....	167
3.4. Resumen gráfico.....	169
<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>173</b>
P.E.1. Métodos Generales .....	175
P.E.1.1. Condiciones de trabajo y disolventes.....	175
P.E.1.2. Técnicas instrumentales. ....	175
P.E.1.3. Reactivos y productos de partida. ....	176

## Índice

P.E.C1. Capítulo 1. Reagrupamiento oxidante de diazoalquenos catalizado por complejos de cobre(II): síntesis de $\alpha$ -diazoacetatos funcionalizados en la posición $\gamma$ . .....	177
P.E.C1.1. Síntesis de iodosilbeneceno (2). .....	177
P.E.C1.2. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -oxo diazocompuestos (3). .....	177
P.E.C1.3. Procedimiento general para la síntesis de $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos (5). .....	182
P.E.C1.4. Síntesis de 2,7-didazo-3,6-dioxooctanodioato de dietilo (6). .....	188
P.E.C1.5. Síntesis de 2-diazo-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo (7). .....	189
P.E.C1.6. Síntesis de ( <i>E</i> )-4-oxopent-2-enoato de etilo (8). .....	190
P.E.C1.7. Síntesis de ciclopropanos (9). .....	191
P.E.C1.8. Síntesis de 2-isopropoxi-4-oxopentanoato (10). .....	193
P.E.C1.9. Síntesis de 4-oxo-2-fenilpentanoato de etilo (11). .....	194
P.E.C1.10. Síntesis de 2-diazo-4-hidroxipentanoato de etilo (12). .....	195
P.E.C1.11. Síntesis de 4-oxo-2-fenilpentanoato de etilo (13). .....	196
P.E.C1.12. Síntesis de 4-metiloxetano-2-carboxilato de etilo (14). .....	197
P.E.C1.13. Síntesis de (3R*,5R*)-5-metoxi-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxilato (15). .....	198
P.E.C2. Capítulo 2. Ciclación [3+2] de diazoalquenos y piridinas catalizada por bromuro de cobre(I): síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas. ....	199
P.E.C2.1. Procedimiento general para la síntesis catalizada por Cu(I) de indolizinas (17) a partir de piridinas (16) y diazoalqueno (1). .....	199
P.E.C3. Capítulo 3. Generación de vinil carbenoides de oro a partir de diazoalquenos y estudio de su reactividad frente a sustratos insaturados. ....	216
P.E.C3.1. Síntesis de los dienos 20. ....	216
P.E.C3.2. Síntesis de los alil-alenos 27. ....	225
P.E.C3.3. Síntesis de los ciclopentenos 29. ....	227
P.E.C3.4. Síntesis de los aril alquenos 31. ....	228

P.E.C3.5. Síntesis de pirroles (35).....	238
<b>PUBLICACIONES .....</b>	<b>255</b>





# **INTRODUCCIÓN**



## I.1. Diazocompuestos. Características y clasificación.

Aunque el primer diazocompuesto,<sup>1</sup> el diazoacetato de etilo, fue preparado por Curtius en 1883 los diazocompuestos continúan siendo en la actualidad unos compuestos extraordinariamente versátiles en síntesis orgánica.<sup>2</sup> Así, alquil diazocompuestos preformados o generados *in situ* y alquil, aril, alquenil, alquinil o heteroaril  $\alpha$ -dialo carbonilos, han permitido el desarrollo de nuevas transformaciones químicas de elevado interés sintético.

### I.1.1. Estructura general de los diazocompuestos.<sup>3</sup>

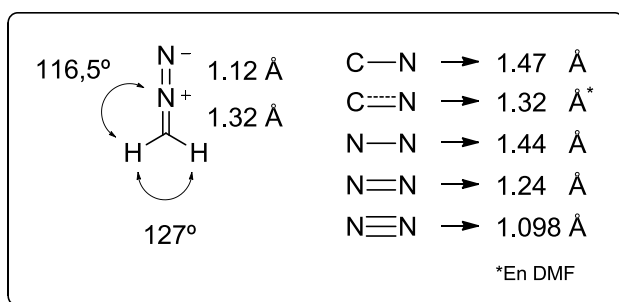
El diazocompuesto más sencillo, uno de los más reactivos e inestables, es el diazometano. La longitud de enlace C-N en el diazometano es de 1,32 Å mientras que el enlace N-N mide 1,12 Å (la longitud esperada por un enlace C-N sencillo es de 1,47 Å y por un triple enlace N $\equiv$ N de 1,098 Å) (**Figura I.1**).

---

<sup>1</sup> T. Curtius, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230.

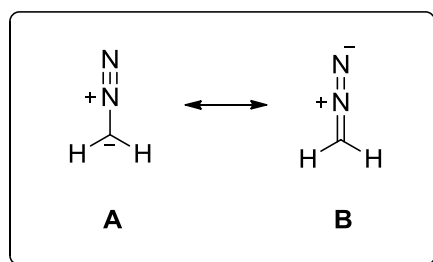
<sup>2</sup> (a) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I and II*, VCH Weinheim, **1994**. (b) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**.

<sup>3</sup> M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds-Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**



**Figura I.1.** La estructura del diazometano.

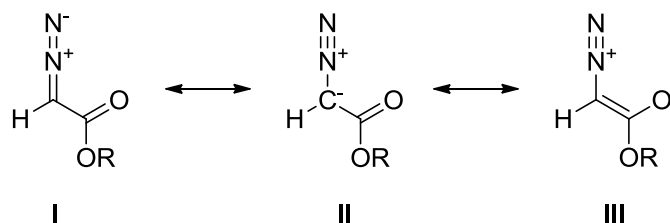
Estas variaciones respecto a las longitudes de enlace esperadas indican que el diazometano posee una estructura que se puede describir a través de una combinación de dos formas resonantes **A** y **B** (Figura I.2).



**Figura I.2.** Formas resonantes del diazometano.

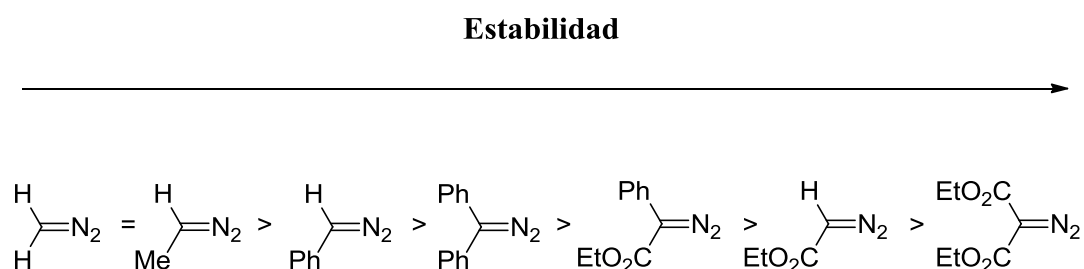
La presencia de un grupo carbonilo en posición  $\alpha$  respecto al grupo diazo tiene un efecto estabilizante. En consecuencia, los compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos son los diazocompuestos más manejables y empleados en síntesis orgánica. La razón

de la mayor estabilidad radica en la deslocalización de la carga negativa a través de la función carbonilo (**Figura I.3**).



**Figura I.3.** Estructuras resonantes en compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos.

En la **Figura I.4** se muestra una escala general de estabilidad relativa de los diazocompuestos atendiendo a la naturaleza de los sustituyentes en la posición  $\alpha$  respecto a la función diazo.



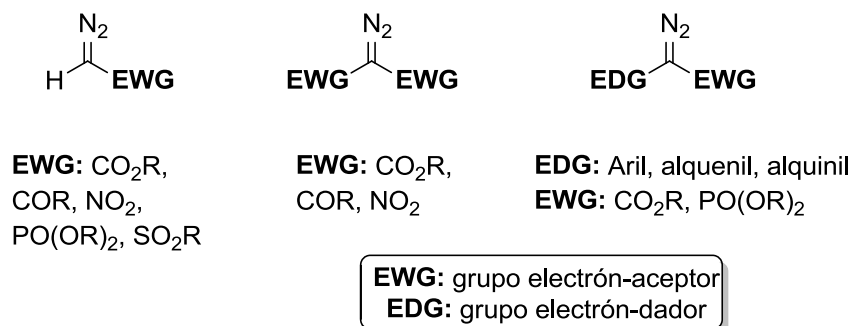
**Figura I.4.** Escala de estabilidad de diazocompuestos.

Debido al extenso empleo en las últimas décadas de los compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos como precursores de especies carbenoides en presencia de diversos

metales de transición, se describirá a continuación una clasificación general de las tres posibles combinaciones de sustitución existentes para estos compuestos y su efecto sobre la estabilidad de las especies metálicas resultantes.

### I.1.2. Tipos de diazocompuestos estabilizados y efectos de los grupos estabilizantes sobre los correspondientes carbenoides metálicos.

Se han descrito tres tipos de diazocompuestos estabilizados por grupos electrón aceptores, a los cuales corresponden tres tipos de carbenoides metálicos: los que tienen un solo grupo electrón-aceptor, los que tienen dos grupos electrón-aceptores y los que tienen un grupo electrón aceptor y uno electrón dador (**Figura I.5**).



**Esquema I.5.** *Tipos de diazocompuestos estabilizados.*

En general, grupos que tienen un efecto estabilizante sobre el diazocompuesto tienen el efecto opuesto sobre el carbenoide metálico y viceversa. Así, la presencia

de grupos electrón atractores en el diazocompuesto permite su mejor estabilización pero conduce a carbenoides metálicos con una electrofilia y reactividad aumentada. Por el contrario, grupos electrón dadores desestabilizan en parte al diazocompuesto pero originan carbenos metálicos más estables y selectivos.

### I.1.2.1. Diazocompuestos sustituidos con un solo grupo estabilizante.

Los  $\alpha$ -diazacetatos (ej. diazoacetato de etilo) son la familia de diazocompuestos más empleada para la generación de carbenoides metálicos con un solo grupo electrón atractor (**Figura I.6**). Los derivados de  $\alpha$ -diazocetonas son carbenoides generalmente más reactivos que los equivalentes acetatos, mientras que los derivados de diazoacetamidas resultan ser menos reactivos que los acetatos.

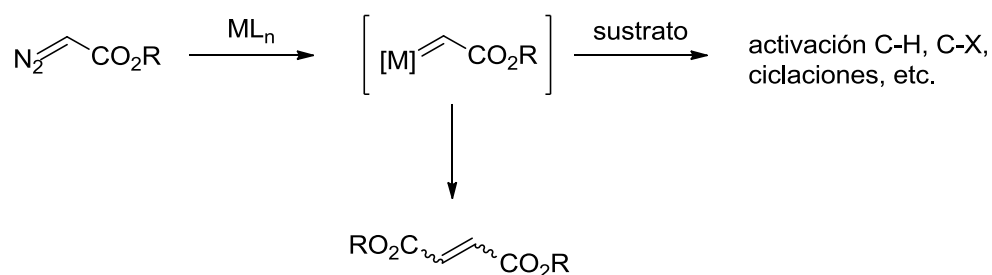


**Figura I.6.** Ejemplos de diazocompuestos sustituidos con un solo grupo estabilizante.

Los  $\alpha$ -diazocompuestos con un solo grupo electrón atractor llevan a la formación de carbenoides altamente reactivos. Consecuentemente, uno de los mayores problemas para el empleo de estas especies con un solo grupo aceptor, es la



escasa capacidad para controlar de manera eficaz la selectividad de las reacciones. Al mismo tiempo, la alta reactividad induce fácilmente a la formación de dímeros de carbeno, productos en general de escasa utilidad sintética (**Esquema I.1**).<sup>4</sup>



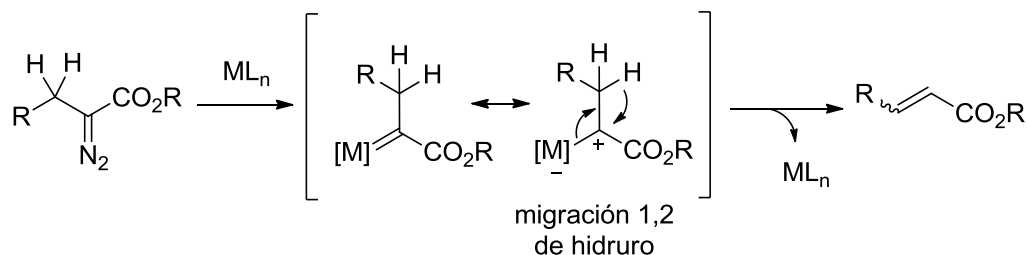
**Esquema I.1.** La reacción de dimerización como reacción lateral en las reacciones de diazoacetatos

Por estas razones, los carbenoides sustituidos con un solo grupo electrón atractor se han empleado principalmente en reacciones intramoleculares de inserción en enlaces C-H, ya que la alta reactividad queda mitigada por factores entrópicos, consiguiendo de esta manera buenas selectividades.

Los  $\alpha$ -alquil  $\alpha$ -diazoacetatos no suelen ser buenos precursores de carbenoides metálicos debido a la facilidad con la que los mismos experimentan una migración 1,2 de hidruro para formar acrilatos de escaso interés sintético (**Esquema I.2**). Sin

<sup>4</sup> W. Baratta, A. Del Zotto, P. Rigo *Chem. Commun.* **1997**, 2163; (b) D. M. Hodgson, D. Angrish *Chem. Commun.* **2005**, 4902; (c) A. Del Zotto, W. Baratta, G. Vevardo, P. Rigo *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2795.

embargo, ocasionalmente ha sido posible dirigir la reacción hacia la formación selectiva de isómeros *E* o *Z*.<sup>5</sup>



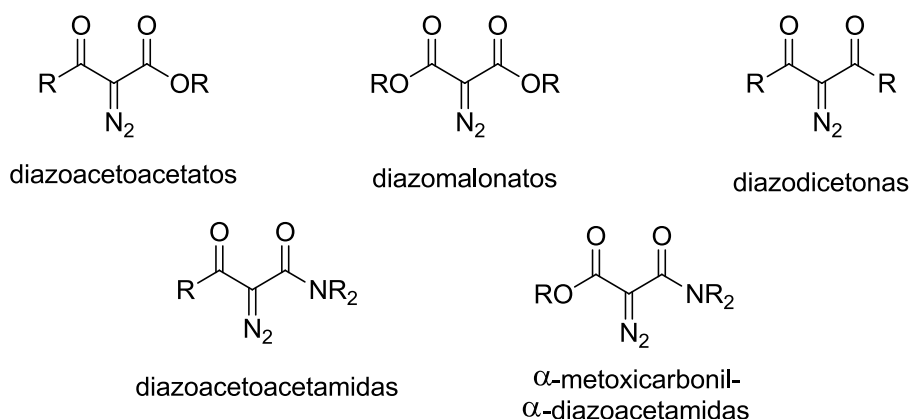
**Esquema I.2.** La migración 1,2 de hidruro como reacción no deseada en la generación de carbenoides derivados de  $\alpha$ -alquil diazoacetatos.

### I.1.2.2. Diazocompuestos sustituidos con dos electrón atractores.

Esta familia de compuestos incluye derivados de diazoacetoacetatos, diazomalونات, diazodicetonas, diazoacetoacetamidas y  $\alpha$ -metoxicarbonil  $\alpha$ -diazacetamidas (**Figura I.7**).

<sup>5</sup> D. F. Taber, R. J. Herr, S. K. Pack, J. M. Geremia *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2908.

*Aspectos generales*



**Figura I.7.** *Diazocompuestos estabilizados por dos grupos electrón atractores.*

Debido a la doble estabilización del diazocompuesto, se necesitan catalizadores muy activos para generar los correspondientes carbenoides metálicos. El carbenoide generado a partir de estos diazocompuestos será altamente reactivo y la reacción de dimerización puede llegar a ser de nuevo una reacción lateral no deseada.

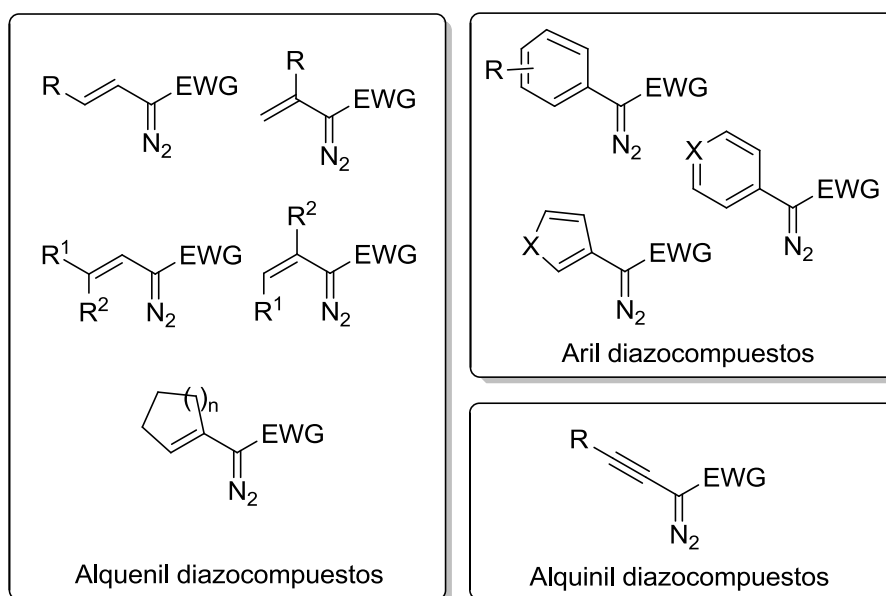
Debido a la mayor reactividad de estos carbenoides respecto a los mono-sustituídos, es previsible una menor selectividad en sus reacciones. Sin embargo, se hallan recogidos en la bibliografía ejemplos de ciclopropanaciones donde se verifica el caso opuesto.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> H. M. L. Davies, S. A. Panaro *Tetrahedron* **2000**, 56, 4871.

### I.1.2.3. Diazocompuestos sustituidos con un grupo electrón atractor y uno electrón dador.

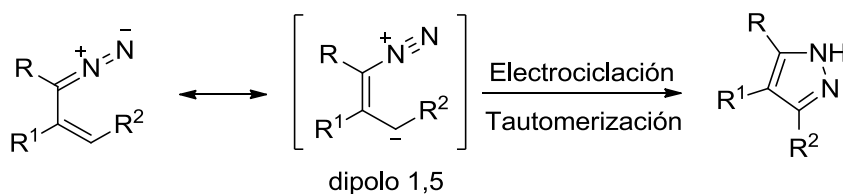
Los complejos metal-carbeno derivados de diazocompuestos del tercer tipo, es decir, sustituidos con un grupo electrón aceptor y otro dador, son los que han demostrado en los últimos años un mayor potencial sintético. La reactividad de los carbenoides metálicos generados a partir de este tipo de diazo compuestos frente a sistemas insaturados y heterocíclicos es actualmente objeto de estudio en varios grupos de investigación. Esta familia de carbenoides incluye derivados de aril, alquenil y alquinil diazocompuestos (**Figura I.8**).



**Figura I.8.** Diazocompuestos estabilizados por grupos electrón dadores y atractores.

Hasta la mitad de los años 80 muy pocos ejemplos de carbenoides metálicos derivados de alquenil diazocompuestos se habían descrito en la bibliografía.<sup>7</sup> Los sustituyentes alquenilo o arilo son capaces de estabilizar ligeramente los diazocompuestos, por lo que en este caso se necesitan catalizadores metálicos suficientemente activos para inducir la formación de los carbenoides correspondientes.

Cabe destacar que los diazoalquenos experimentan frecuentemente reacciones de electrociclación que conducen a pirazoles (**Esquema I.3**). Esta reactividad secundaria, que hace unos años ha sido abundantemente explotada como método eficaz de síntesis de pirazoles, constituye también una reacción lateral en algunos usos sintéticos y hace que el manejo de estos diazocompuestos requiera ciertas precauciones (por ejemplo, almacenamiento de los mismos a bajas temperaturas).



**Esquema I.3.** Formación de pirazoles a partir de diazoalquenos.

<sup>7</sup> (a) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 47; (b) H. M. L. Davies, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 189, 125.

## **I.2. Diazoalquenos.**

Los diazoalquenos han jugado un papel central en las investigaciones que se recogen en la presente Memoria. Por ello, y para colocar en contexto los resultados que se describirán, las siguientes secciones se centrarán exclusivamente en diversos aspectos de la química de esta familia de diazocompuestos. Así, en el siguiente apartado de esta Introducción se describirán los métodos más generales de preparación de alquénil  $\alpha$ -diazocarbonilos y los principales modos de reacción reactividad de los carbenoides metálicos derivados de los mismos.

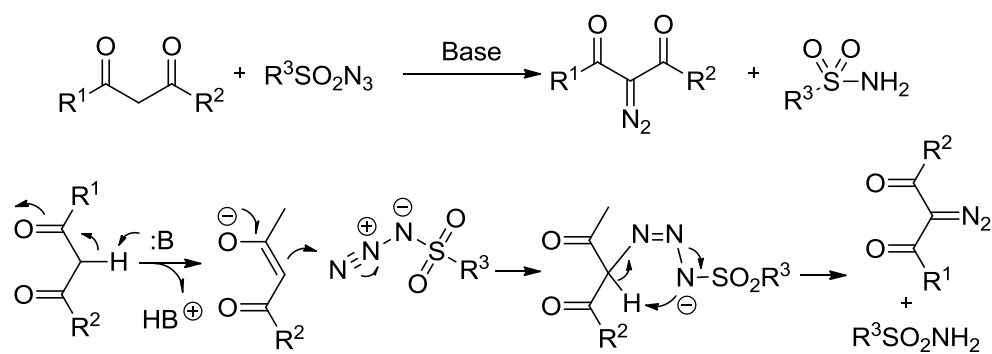
### **I.2.1. Vinil $\alpha$ -diazocarbonilos y derivados similares. Principales métodos de preparación.**

En la actualidad se dispone de una cierta variedad de estrategias sintéticas para la preparación de los diazoalquenos, aunque mayoritariamente se emplean dos métodos principales:

- la reacción de *Regitz* que supone una transferencia directa del grupo diazo, y
- la reacción de litio-diazoacetato de etilo con compuestos carbonílicos y posterior deshidratación de los hidroxí diazocompuestos generados.

### I.2.1.1. Reacción de *Regitz*. Tráansferencia del grupo diazo.<sup>8</sup>

La reacción de *Regitz* es la transferencia del grupo diazo por parte de una azida a un compuesto dicarbonílico en presencia de una base. Este método es el más empleado para la preparación de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos en general. Aunque la primera referencia del empleo de este procedimiento data de 1910 (*Dimroth*)<sup>9</sup>, es *Regitz*<sup>10</sup> en los años sesenta quien define las condiciones y el mecanismo de esta reacción.<sup>11,12</sup> Para que la misma pueda ocurrir, es necesario que el metileno que conduce a la función diazo sea suficientemente ácido. Por lo tanto, este metileno tiene que estar doblemente sustituido por grupos electrón atractores (dicetonas, diésteres, etc.) (**Esquema I.4**) o estar sustituido por un grupo aceptor y un grupo activante.



**Esquema I.4.** Tráansferencia del grupo diazo a compuestos 1,3-dicarbonílicos  
(Reacción de *Regitz*).

<sup>8</sup> Para una explicación detallada: L. Kürti, B. Czako *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, **2005**, 376.

<sup>9</sup> O. Dimroth *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 373, 336.

<sup>10</sup> M. Regitz *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 676, 101.

<sup>11</sup> M Regitz *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1403.

<sup>12</sup> (a) M. Regitz *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 733; (b) M. Regitz *Synthesis* **1972**, 351.

Entre las azidas utilizadas en la transferencia del grupo diazo cabe destacar la tosíl azida (TsN<sub>3</sub>), la metilsulfonil azida (MsN<sub>3</sub>)<sup>13</sup>, la trifluorometansulfonil azida (TfN<sub>3</sub>)<sup>14</sup> y la *para*-acetamidobencensulfonil azida (*p*-ABSA).<sup>15</sup> Desde los trabajos seminales de *Regitz*, la tosíl azida ha sido ampliamente utilizada con este propósito ya que puede prepararse con rendimiento prácticamente cuantitativo y a gran escala por reacción del cloruro de tosilo con la azida de sodio en una mezcla de agua y acetona. Posteriormente, se han desarrollado otras azidas para mejorar la flexibilidad de las condiciones de reacción y aplicar la transferencia de la función diazo a sustratos específicos simplificando los procesos de aislamiento y purificación de diazocompuestos especialmente sensibles. Cabe destacar que la *p*-ABSA es actualmente la azida más empleada para conseguir la transferencia del grupo diazo, debido a su disponibilidad comercial, a su eficacia y a la sencillez de trabajo en la fase de aislamiento de los diazocompuestos deseados. Recientemente, en el grupo del profesor *Chiara* se ha llevado a cabo la síntesis de nonafluorobutansulfonil azida que ha demostrado ser un reactivo de transferencia del grupo diazo eficaz y sobretodo de fácil eliminación al finalizar la reacción.<sup>16</sup>

El método de *Regitz* ha sido aplicado para la preparación de diazocompuestos empleados en numerosas síntesis totales de productos farmacológicamente activos.<sup>17</sup>

---

<sup>13</sup> D. F. Taber, R. E. Ruckle, M. J. Jr. Hennessy *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077.

<sup>14</sup> A. B. Charette, R. P. Wurz, T. Ollevier *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9252.

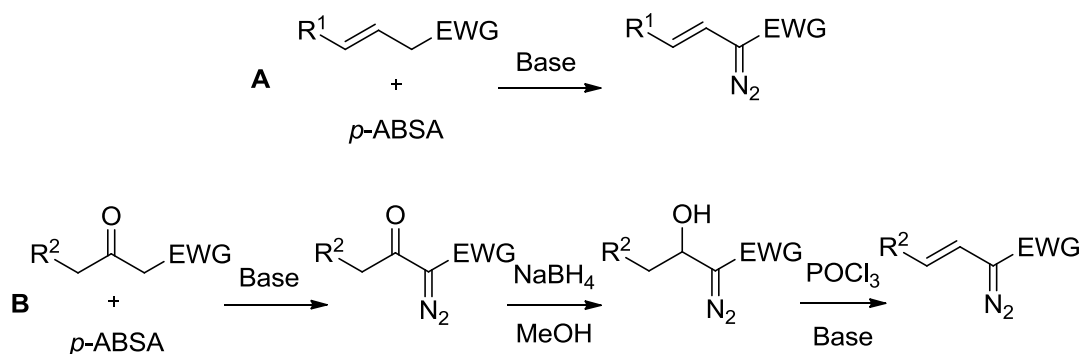
<sup>15</sup> J. S. Baum, D. A. Shook, H. L. M. Davies, H. D. Smith *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709.

<sup>16</sup> J. L. Chiara, J. R. Suárez *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 575.

<sup>17</sup> Algunos ejemplos: (a) N. A. Swain, R. C. D. Brown, G. Bruton *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 122; (b) C. C. Huges, J. J. Kennedy-Smith, D. Trauner *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4113; (c) A. Padwa, S. M. Sheehan, C. S. Straub *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8648; (d) J. P. Marino, M. H. Osterhout Jr., A. Padwa *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2704.



Por lo que concierne a la preparación de los diazoalquenos es posible funcionalizar directamente sustratos vinílicos empleando *p*-ABSA y obtener los correspondientes alquenal diazocompuestos en un solo paso (**Esquema I.5, A**),<sup>18</sup> aunque este método es aplicable a un número muy reducido de diazocompuestos. En general, es más conveniente una metodología de varios pasos que implica la transferencia inicial del grupo diazo a un compuesto dicarbonílico (comúnmente el acetoacetato de etilo), seguida de una reducción selectiva del grupo carbonilo y deshidratación final del  $\alpha$ -hidroxi diazocompuesto resultante (**Esquema I.5, B**). Esta metodología ha sido utilizada en la síntesis de muchos de los diazoalquenos estudiados en esta Memoria.

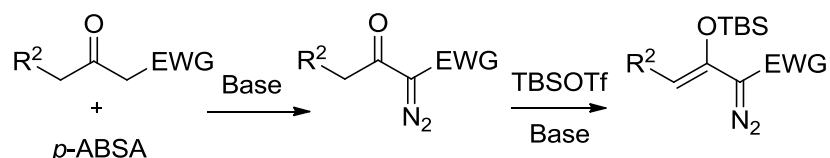


**Esquema I.5.** Aproximaciones a la síntesis de diazoalquenos por reacción de Regitz.

Un caso particular es la preparación de los  $\alpha$ -diazocarbonil sililenoléteres, que derivan del acetoacetato de etilo. Estos diazoalquenos, particularmente nucleófilos

<sup>18</sup> W. S Caldwell, H. M. L Davies, P. M Lippiello Patente: US5227385 (A) 1993.

por efecto del sililenoléter, se pueden preparar a través de una reacción de *Regitz* inicial y una siguiente reacción de enolización con TBSOTf (**Esquema I.6**)<sup>19</sup>



**Esquema I.6.** Preparación de  $\alpha$ -diazocarbonil sililenoléteres.

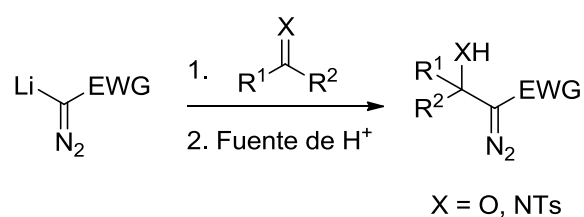
### I.2.1.2. Funcionalización de compuestos $\alpha$ -diazocarbonílicos sencillos.

La reacción de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos no sustituidos en la posición  $\alpha$  con bases fuertes (por ejemplo, BuLi) conduce a derivados organometálicos que reaccionando con compuestos carbonílicos o imínicos generan compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos funcionalizados a través de reacciones de adición nucleófila (**Esquema I.7**).<sup>20</sup>

<sup>19</sup> J. Xu, E. J. E. Caro-Díaz, A. Batova, S. D. E. Sullivan, E. A. Theodorakis *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1052.

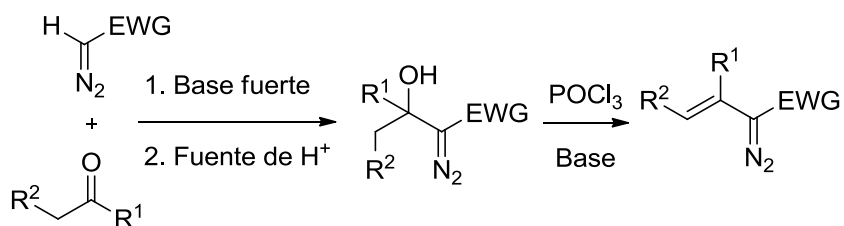
<sup>20</sup> Para una revisión reciente véase: Y Zhang, J. Wang *Chem. Commun.*, **2009**, 5350.

## Diazoalquenos: preparación



**Esquema I.7** Funcionalización de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos sencillos.

Los  $\alpha$ -hidroxi diazoacetatos obtenidos se pueden someter a reacción de deshidratación en presencia de base y oxiclورو de fosforo para formar los correspondientes diazoalquenos sustituidos en la posición  $\alpha$  respecto a la función diazo (**Esquema I.8**), de difícil acceso a través del método descrito en el apartado anterior.



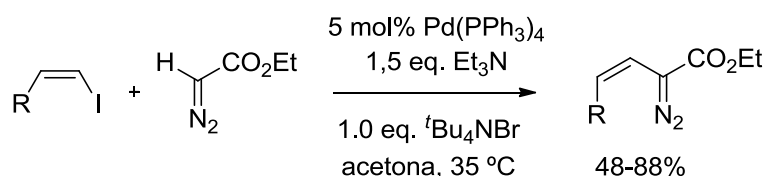
**Esquema I.8** Preparación de diazoalquenos sustituidos en la posición  $\alpha$  del doble enlace ( $\text{R}^1$ ).

Wang y colaboradores han descrito recientemente una modificación experimental que, en la etapa de deshidratación, reemplaza el oxiclورو de fósforo por anhídrido tríflico y trietilamina. La reacción tiene lugar en condiciones muy

suaves (en diclorometano a 0 °C) y requiere de tiempos de reacción muy cortos (<1 hora) lo que se refleja en un notable incremento del rendimiento de esta etapa crucial en la síntesis de los alquenal diazocompuestos.<sup>21</sup>

### I.2.1.3. Métodos de síntesis alternativos.

Un método alternativo a los descritos hasta ahora se ha desarrollado en el ámbito de las reacciones de acoplamiento cruzado. En general, las reacciones de acoplamiento cruzado con diazocompuestos conducen a la formación de un carbenoide metálico (normalmente de paladio) tras la activación del catalizador por adición oxidante al halogenuro presente en el medio. Sin embargo, *Wang* ha desarrollado un acoplamiento cruzado entre diazocompuestos estabilizados por grupos electrón atractores e ioduros de vinilo catalizado por paladio que no supone la descomposición de la función diazo y que representa una aproximación eficiente a diazoalquenos funcionalizados en la posición  $\beta$  (**Esquema I.9**).<sup>22</sup>



**Esquema I.9.** Acoplamiento cruzado entre ioduros de vinilo y diazoacetatos catalizado por Pd(0).

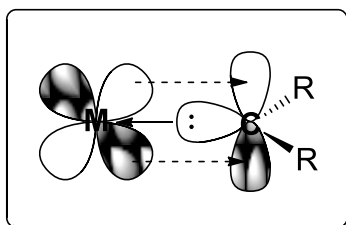
<sup>21</sup> W. F. Shi, M. Ma, J. Wang *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 911.

<sup>22</sup> C. Peng, J. Cheng, J. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708.

### **I.3. Diazoalquenos. Reactividad.**

La reactividad de los diazoalquenos deriva de la fácil formación de carbenoides metálicos en presencia de complejos o sales de metales de transición por pérdida de nitrógeno. Como se comentó anteriormente, esta reacción conlleva un cambio en la naturaleza electrónica del carbono que pasa de ser nucleófilo (en el diazocompuesto) a altamente electrófilo (en el carbenoide).

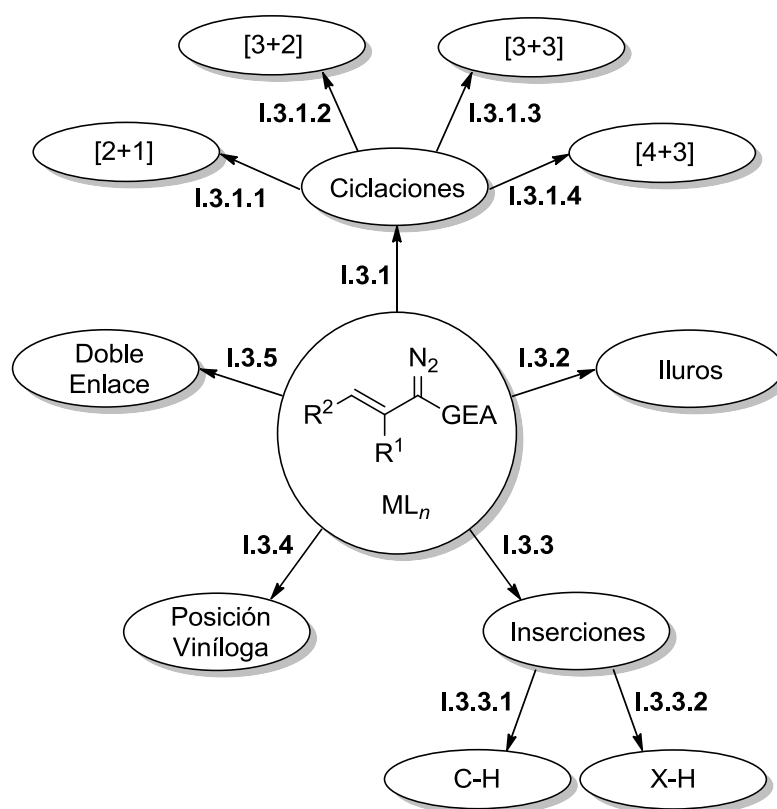
El enlace en estos intermedios carbenoides puede considerarse como el resultado de dos contribuciones. Por un lado, la interacción del par de electrones no compartido del carbono con el metal conduce a la formación de un enlace C-M de tipo  $\sigma$ . Al mismo tiempo electrones de los orbitales  $d$  del metal interaccionan con los orbitales  $p$  del carbono carbénico dando lugar a la formación de un enlace  $\pi$  por efecto de retrodonación, estabilizando el sistema y modulando las propiedades electrónicas de la nueva especie (**Figura I.9**).



**Figura I.9** *El enlace en los carbenoides metálicos.*

En los diazoalquenos, la electrofilia del carbono carbénico se transmite a la posición vinílica. Este fenómeno permite ampliar notablemente las posibilidades de

reacción, ya que el comportamiento químico no se limita al carbono carbénico sino que la participación de la agrupación vinílica crea una reactividad específica que se puede controlar y dirigir hacia novedosas transformaciones. En el **Esquema I.10** se resume la versatilidad sintética de estos diazocompuestos (más específicamente, de los carbenoides metálicos que derivan de los mismos).



**Figura. I.10** Esquema general de reactividad de los vini diazocompuestos.

### **I.3.1. Ciclaciones.**

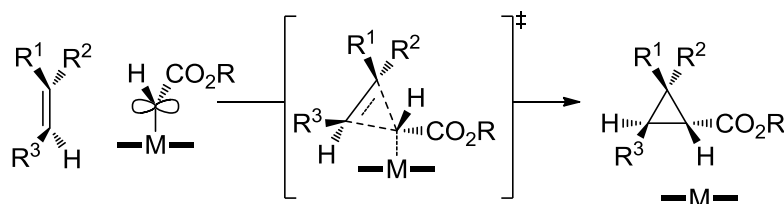
La preparación de estructuras carbocíclicas o heterocíclicas a partir de sustratos acíclicos sencillos y fácilmente accesibles constituye un objetivo científico de primer orden. En este sentido, los diazocompuestos, y en particular los diazoalquenos, ofrecen un amplio abanico de combinaciones. De hecho, las cicloadiciones representan sin duda el apartado más importante de la reactividad de los vinil diazocompuestos. En las siguientes secciones se presentará una selección de aplicaciones sintéticas de esta clase de compuestos atendiendo al tipo de ciclación.

#### **I.3.1.1. Reacciones de ciclación [2+1].**

Las reacciones de ciclación [2+1] son, sin lugar a duda, las reacciones más características y estudiadas de los diazocompuestos ya que representan uno de los métodos más eficientes (junto con la reacción de *Simmons-Smith*) para la obtención de derivados de ciclopropano.<sup>23</sup> Un proceso concertado como el que se recoge en el **Esquema I.11** justifica satisfactoriamente la formación de los ciclopropanos en la reacción de carbenoides metálicos derivados de diazoacetatos con alquenos.

---

<sup>23</sup> H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. M., A. B. Charette *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.

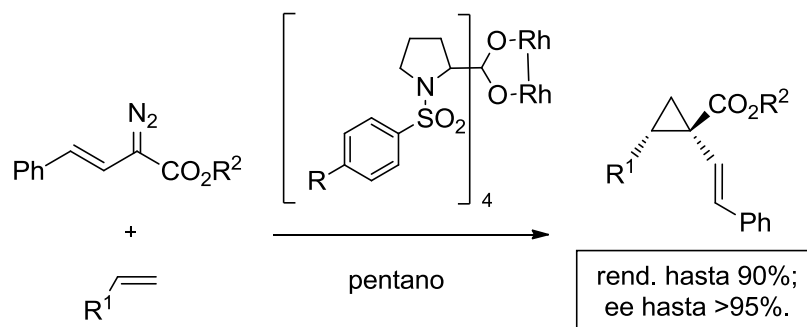


**Esquema I.11.** Mecanismo de ciclopropanación de olefinas por carbenoides metálicos.

Los diazoalquenos reaccionan con complejos de rodio para formar vinil carbenoides capaces de ciclopropanar dobles enlaces. En el grupo del profesor *Davies* se ha puesto a punto una metodología para conseguir ciclopropanaciones enantioselectivas de olefinas con complejos de rodio quirales de tipo *N*-(arilsulfonil)prolinato (**Esquema I.12**).<sup>24</sup>

<sup>24</sup> (a) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897; (b) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7243; (c) H. M. L. Davies, N. Kong *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4203; (d) H. M. L. Davies, S. A. Panaro *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5287. Con auxiliares quirales y  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ : (e) H. M. L. Davies, N. J. S. Huby, W. R. Cantrell, Jr., J. L. Olive *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468. Versiones intramoleculares: (f) P. Müller, Y. F. Allenbach, S. Grass *Tetrah. Asymm.* **2005**, *16*, 2007; (g) H. M. L. Davies, B. D. Doan *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8501. Algunas aplicaciones de las metodologías: (h) M. C. McMills, R. J. Humes, O. M. Pavlyuk *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 849; (i) Y. Lian H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11940; (j) J. Wu, J. Becerril, Y. Lian, H. M. L. Davies, J. A. Porco Jr., J. S. Panek *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5938; (k) P. Pelphrey, J. Hansen H. M. L. Davies *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 254; (l) H. M. L. Davies, M. G. Coleman, D. L. Ventura *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4971; (m) S. Kesavan, J. S. Panek, J. A. Porco, Jr. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5203; (n) P. Müller, G. Bernardinelli, Y. F. Allenbach, M. Ferri, S. Grass *Synlett* **2005**, *9*, 1397; (o) H. M. L. Davies A. M. Walji *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1733; (p) A. Ghanem, F. Lacrampe, V. Schurig *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 216; (q) P. Müller, G. Bernardinelli, Y. F. Allenbach, M. Ferri, H. D. Flack *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725; (r) H. M. L. Davies, C. Venkataramani *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403; (s) D. T. Nowlan III, T. M. Gregg, H. M. L. Davies, D. A. Singleton *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902.





**Esquema I.12.** *Ciclopropanación enantioselectiva de alquenos con vinil  $\alpha$ -diazocarbonilos.*

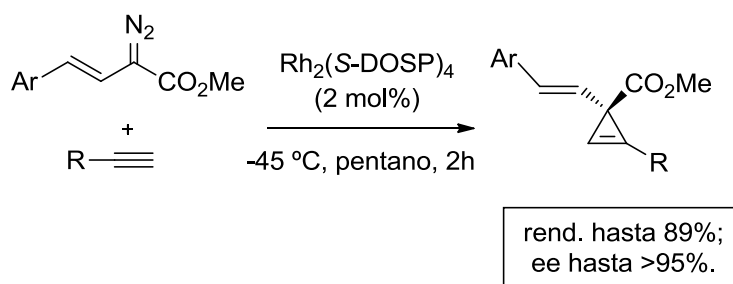
Cabe destacar que los resultados de enantioselectividad conseguidos son considerablemente mejores que los obtenidos con compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos mono-estabilizados e iguales catalizadores (ej. 30% ee con EDA). Este hecho indica que el grupo electrón dador tiene un papel importante en el control de la reactividad y de la selectividad.

Recientemente *Davies* y colaboradores han publicado un estudio muy detallado sobre la influencia de distintos factores en la diastereo y enantioselectividad de la ciclopropanación asimétrica de alquenos, entre los cuales se halla fundamentalmente la naturaleza de los ligandos que forman el complejo metálico.<sup>25</sup>

<sup>25</sup> C. Qin, V. Boyarskikh, J. H. Hansen, K. I. Hardcastle, D. G. Musaev, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198.

Vinil diazolactonas también han sido precursoras de los correspondientes carbenoides metálicos los cuales por reacción con alquenos originan espirociclopropil-lactonas con excelentes excesos enantioméricos.<sup>26,27</sup>

Por otro lado, el tratamiento de estiril diazoacetatos con alquinos conduce a vinilciclopropenos con excelentes rendimientos y enantioselectividades (**Esquema I.13.**).<sup>28</sup>



**Esquema I.13.** *Ciclopropanación enantioselectiva de alquinos con estiril  $\alpha$ -diazocarbonilos.*

### I.3.1.2. Reacciones de ciclaciones [3+2].

Las reacciones de cicloadición [3+2] han sido extensamente investigadas en química orgánica, constituyendo una herramienta de importancia vital para la síntesis de carbo- y heterociclos.

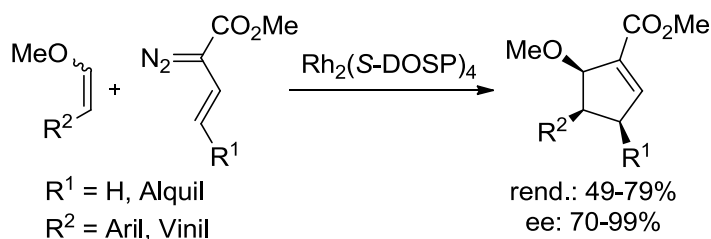
<sup>26</sup> D. Bykowski, Kh-H. Wu, M.P. Doyle *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16038.

<sup>27</sup> M. Ichinose, H. Suematsu, T. Katsuki *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3121.

<sup>28</sup> J. F. Briones, J. Hansen, K. I. Hardcastle, J. Autschbach, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17211.

Los diazoalquenos ofrecen unas posibilidades sintéticas difícilmente igualables por su naturaleza de sintón de tres eslabones, pudiéndose así generar, gracias al empleo de complejos metálicos, vinil carbenoides aptos para reaccionar con los numerosos sintones C2 existentes. En este apartado se ofrece una selección de los ejemplos más recientes y significativos de ciclación [3+2] con diazoalquenos.

Como se describió en el apartado anterior, enfrentando olefinas y diazoalquenos en presencia de complejos de rodio se obtienen ciclopropanos. Sin embargo, una diferencia de reactividad significativa se observa con el empleo de enoléteres. Aunque se haya descrito la ciclopropanación de estos substratos,<sup>29</sup> es posible, en condiciones determinadas, obtener ciclopentenos como productos de una ciclación [3+2] entre diazoalquenos y enoléteres (**Esquema I.14**).<sup>30</sup>

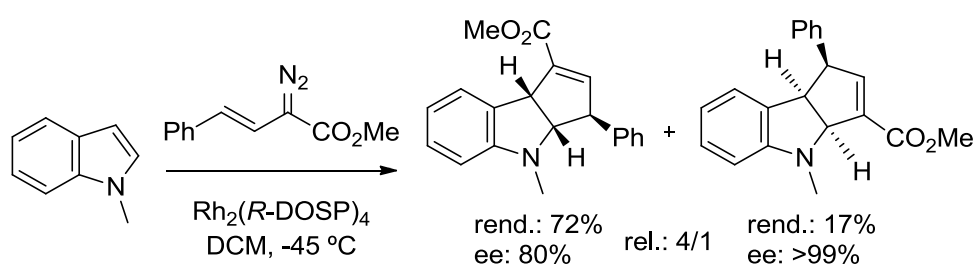


**Esquema I.14.** Reacción de ciclación [3+2] entre enoléteres y diazoalquenos.

<sup>29</sup> H. M. L. Davies, N. Kong, M. R. Churchill *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6586.

<sup>30</sup> H. M. L. Davies, B. Xiang, N. Kong, D. G. Stafford *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7461.

Un excelente ejemplo de funcionalización de heterociclos a través de ciclaciones de [3+2] ha sido recientemente descrito por *Davies*.<sup>31</sup> Enfrentando indoles y diazoalquenos se ha llevado a cabo una reacción de funcionalización de este importantísimo heterociclo obteniendo tetrahidro ciclopentaindoles (**Esquema I.15**). Esta reacción transcurre con excelentes regio-, estero- y enantioselectividades.

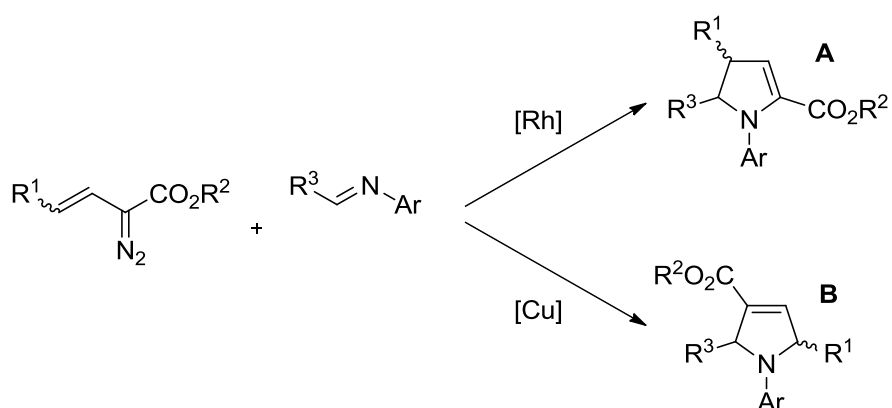


**Esquema I.15.** Reacción de ciclación [3+2] enantioselectiva entre indoles y alquenil diazocompuestos.

*Doyle* ha descrito recientemente otro interesante ejemplo de reactividad de los diazoalquenos enmarcada en el cuadro de las cicloadiciones [3+2].<sup>32</sup> Así, el tratamiento de ariliminas con alquenil diazocompuestos en presencia de complejos de rodio o de cobre da lugar a regioisómeros complementarios de dihidropirroles (**Esquema I.16**).

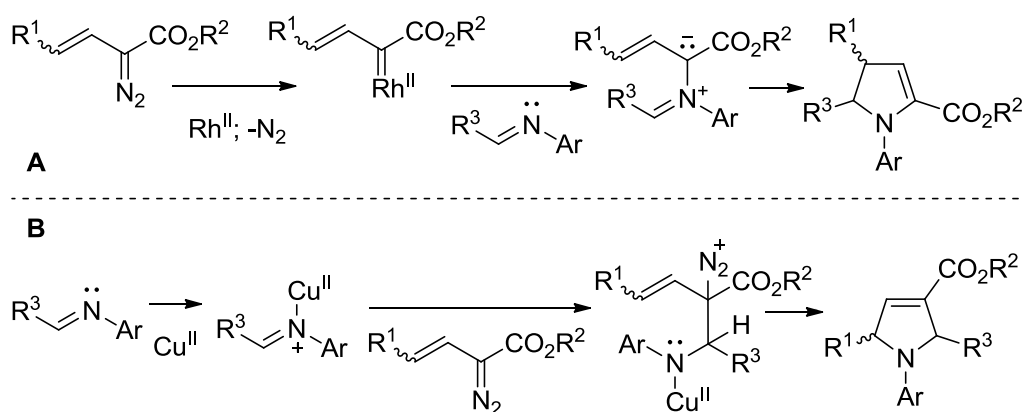
<sup>31</sup> Y. Lian, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 440.

<sup>32</sup> M. P. Doyle, M. Yan, W. Hu, L. S. Gronenberg *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4692.



**Esquema I.16.** Formación regioselectiva de dihidropirroles a partir de diazoalquenos y aril-iminas con catálisis de rodio o cobre.

La regioselectividad se explicaría a través de dos mecanismos de reacción distintos. La vía **A** (**Esquema I.17**) supone la formación de un carbenoide metálico electrófilo (rodio) que sufriría el ataque nucleófilo de la imina. En presencia de cobre el proceso procede a través de la formación de una sal de iminio por reacción del metal (ácido de *Lewis*) con la imina con un comportamiento nucleófilo del diazocompuesto que no formaría el carbenoide esperado (**B**, **esquema I.17**). Aunque las especies intermedias que se forman sean netamente diferentes, en ambos casos la reacción transcurre a través de una ciclación [3+2] en la que la posición vinílica juega un papel fundamental. Este método representa un ejemplo importante de formación de heterociclos de cinco eslabones por medio de una ciclación [3+2].



**Esquema I.17.** Formación del carbeno de rodio **A** vs formación de la sal de iminio **B**.

### I.3.1.3. Reacciones de ciclación [3+3].

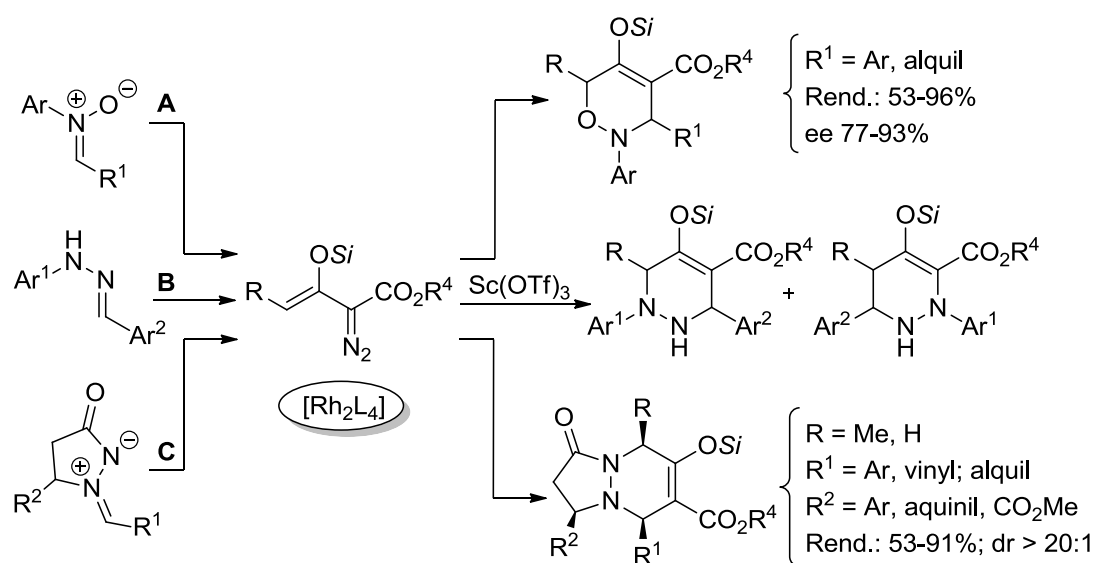
En los últimos años los diazoalquenos han demostrado una notable capacidad para participar en este tipo de ciclaciones cuando se enfrentan a diferentes 1,3 dipolos en presencia de diversos metales de transición.

El profesor *Doyle* ha publicado muy recientemente varios trabajos en los que se enfrentan  $\alpha$ -diazocarbonil sililenoléteres con diferentes nucleófilos tipo nitronas,<sup>33</sup> hidrazonas<sup>34</sup> o azometin-iminas<sup>35</sup> obteniendo así heterociclos nitrogenados de seis eslabones de manera muy eficaz (**Esquema I.18**)

<sup>33</sup> (a) X. Wang, X. Xu, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16402; (b) Y. Qian, X. Xu, X. Wang, P. J. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5900.

<sup>34</sup> X. Xu, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9829.

<sup>35</sup> Y Qian, P. J. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle *Org. Lett.* **2012**, 14, 1564.



**Esquema I.18.** Reacción de nitronas (A), Hidrazonas (B) o azometin-iminas con  $\alpha$ -diazocarbonil sililenoléteres en presencia de complejos de rodio.

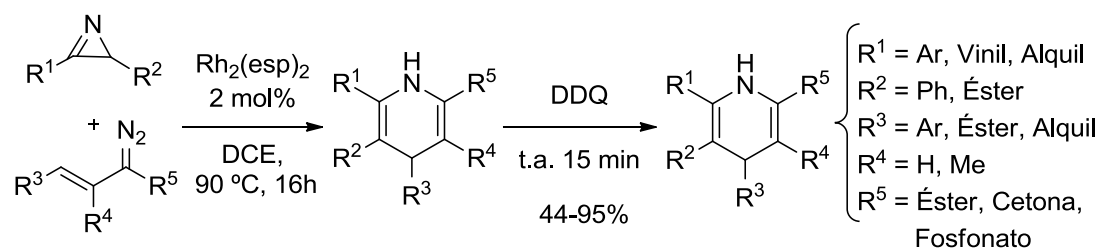
En el caso de las nitronas (A) se obtienen dihidro 1,2-oxazinas altamente sustituidas en un único paso por formación del vinil carbenoide de rodio con el diazocompuesto y posterior ataque nucleófilo del oxígeno cargado negativamente de la nitrona a la posición vinílica del carbenoide con ciclación/desmetalación final.

Un mecanismo análogo justifica la formación de tetrahidro pirazolpiridazinonas (C) en la reacción con azometin-iminas.

Para las hidrazonas el mecanismo cambia sustancialmente, aunque se obtengan igualmente productos resultantes de una ciclación formal [3+3]. En este caso (B), tras la formación del carbenoide de rodio por descomposición del  $\alpha$ -diazocarbonil sililenoléter, se produce la inserción en el enlace N-H de la hidrazona

por la posición carbénica o por la posición vinílica del carbenoide. Los dos regioisómeros acíclicos generados por 1,2 o 1,4 proto-desmetalación respectivamente, ciclan por efecto de un ácido de *Lewis* ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) para obtener las tetrahidropiridazinas finales.

En el grupo de *Park* se ha desarrollado muy recientemente una reacción de ciclación [3+3] entre vinil diazocompuestos y azirinas catalizada por complejos de rodio, obteniendo dihidropiridinas que, tras oxidación, conducen a piridinas altamente funcionalizadas en un proceso *one-pot* (**Esquema I.19**).<sup>36</sup> La reacción se inicia, de nuevo, por ataque nucleófilo del nitrógeno del heterociclo a la posición carbénica del vinil carbenoide.

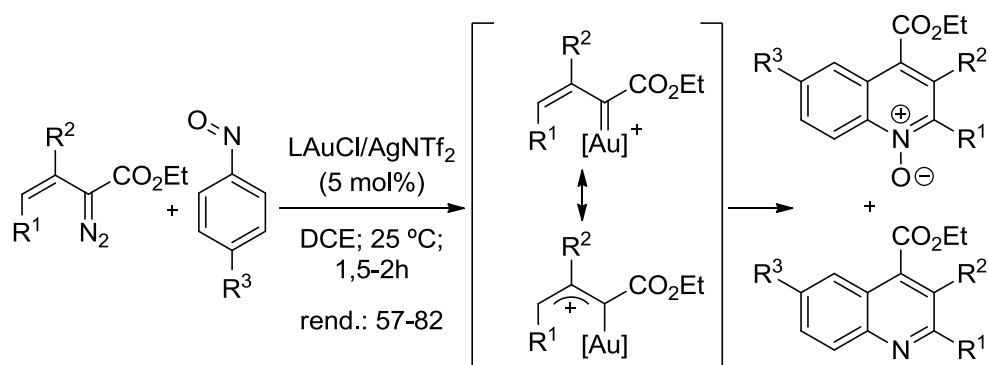


**Esquema I.19.** *Reacción de ciclación [3+3] de azirinas y vinil diazocompuestos catalizada por rodio*

<sup>36</sup> N. S. Y. Loy, A. Singh, X. Xu, C.-M. Park *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2212.



En este apartado cabe destacar también un reciente trabajo de *Liu* muy relacionado con los resultados que se discutirán en el Capítulo 3 de esta Memoria. Así, la reacción de diazoalquenos con nitrosobencenos en presencia de catalizadores de oro(I) origina los productos resultantes de una ciclación formal [3+2] (**Esquema I.20**).<sup>37</sup>



**Esquema I.20.** *Formación de quinolinas y N-óxidos de quinolinas a partir de nitrosobencenos y vinil diazocompuestos, catalizada por complejos de oro(I).*

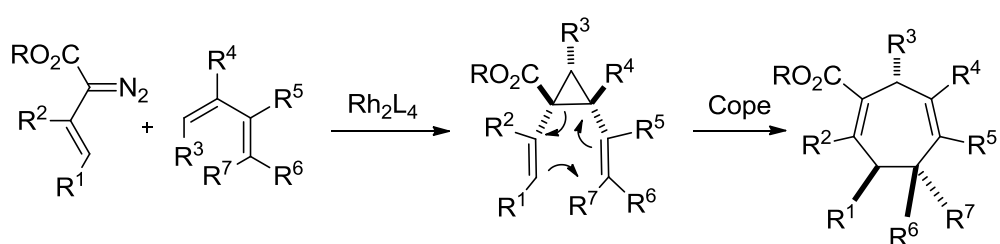
La reacción es totalmente regioselectiva y se inicia por ataque nucleófilo del nitrógeno del nitrosobenceno a la posición vinílica del vinil carbenoide de oro.

Este proceso representa el primer ejemplo de generación de vinil carbenoides de oro a partir de alquénil diazocompuestos.

<sup>37</sup> V. V. Pagar, A. M. Jadhav, R.-S. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20728.

### I.3.1.4. Ciclaciones [4+3].

Las ciclaciones [4+3] de diazoalquenos y dienos que se recogen en la bibliografía se deben mayoritariamente al grupo del profesor *Davies*. En las últimas dos décadas del siglo pasado este grupo de investigación ha descrito una serie de trabajos en los que la secuencia ciclopropanación/reagrupamiento de *Cope* conduce a la formación de productos de cicloadición formal [4+3] (**Esquema I.21**).



**Esquema I.21** Reacción *tándem* ciclopropanación/reagrupamiento de *Cope*.

Un gran número de ejemplos demuestran que la reacción de ciclopropanación catalizada por complejos de rodio en combinación con el reagrupamiento de *Cope* procede con elevada estereo y enantioselectividad entre alquenal  $\alpha$ -diazocompuestos y dienos acíclicos<sup>38</sup> o cíclicos<sup>39</sup>, heterodienos,<sup>40</sup> furanos,<sup>41</sup> o pirroles<sup>42</sup> constituyendo

<sup>38</sup> (a) H. M. L. Davies, C. E. M. Oldenburg, M. J. McAfee, J. G. Nordahl, J. P. -Henretta, K. R. Romines *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 975; (b) H M. L. Davies, D. G. Stafford, B. D. Doan, J. H. Houser *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3326.

<sup>39</sup> (a) H. M. L. Davies, H. D. Smith, O. Korkor *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1853.

<sup>40</sup> (a) T. J. Clark, G. F. Kimmer, H. M. L. Davies *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6440; (b) W. R. Cantrell, Jr., H. M. L. Davies *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 723; (c) H. M. L. Davies, T. J. Clark *Tetrahedron*,

una poderosa herramienta difícilmente sustituible para la síntesis total de moléculas complejas en pocos y eficaces pasos.<sup>43</sup>

Por ejemplo, la síntesis total de la (-)-5-*epi*-Vibsanina descrita por el grupo de *Davies* representa una aplicación reciente de la combinación entre ciclopropanación de dienos y reagrupamiento de Cope, que permite la construcción del núcleo de la Vibsanina en un único paso y de manera enantioselectiva, induciendo así el estereocontrol de los demás estereocentros de la molécula (**Esquema I.22**).<sup>44</sup>

---

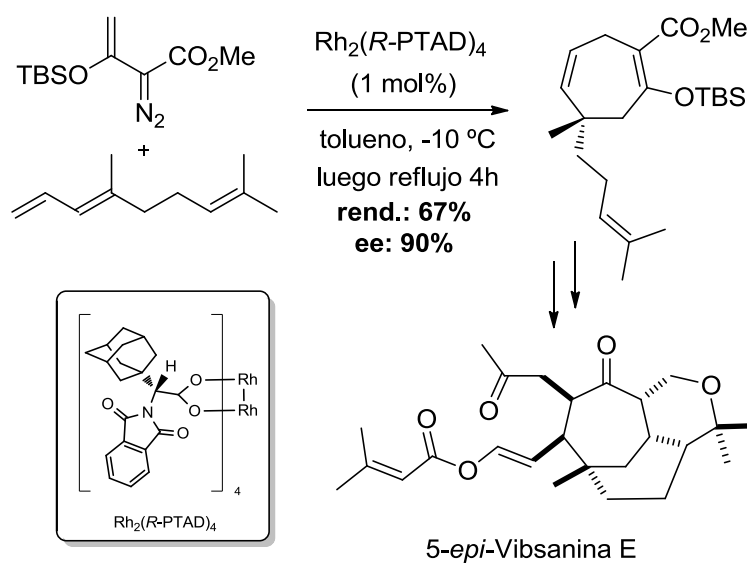
**1994**, 50, 9883; (d) H. M. L. Davies, M. L. Hodges, C. T. Thornley *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2707.

<sup>41</sup> H. M. L. Davies; D. M. Clark, T. K. Smith *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5659. (b) H. M. L. Davies; D. M. Clark, D. B. Alligood, G. R. Eiband *Tetrahedron* **1987**, 19, 4265.

<sup>42</sup> (a) W. B. Young, H. D. Smith, H. M. L. Davies *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4653; (b) E. Saikali, W. B. Young, H. M. L. Davies *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5696.

<sup>43</sup> (a) H. M. L. Davies, B. D. Doan *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3967; (b) B. D. Doan, H. M. L. Davies *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 657; (c) Y. Lian, L. C. Miller, S. Born, R. Sarpong, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12422.

<sup>44</sup> Véase ref. 24 (a) pág. 23.



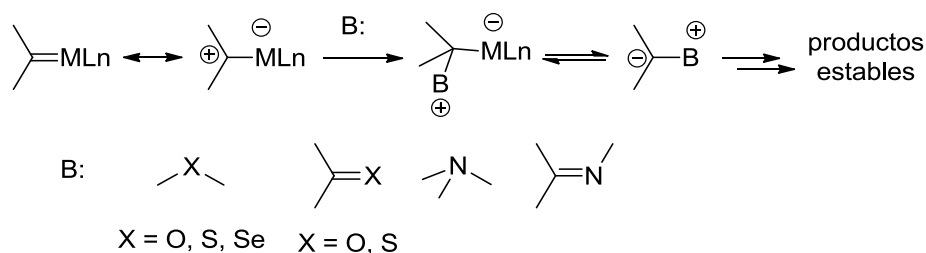
**Esquema I.22.** Paso clave de la síntesis de la (-)-5-*epi*-Vibsanina E.

### I.3.2. Formación de iluros.<sup>45</sup>

La interacción entre el carbono carbénico electrón deficiente de un carbenoide metálico y un par de electrones no enlazantes provistos por una base de *Lewis*, genera un iluro asociado a un complejo metálico o un iluro libre. Estos intermedios de tipo iluro son altamente reactivos y participan en transformaciones posteriores originando productos más estables (**Esquema I.23**). Entre los procesos más frecuentes en los que participan estos iluros cabe destacar: reagrupamientos [2,3]-sigmatrópicos de iluros alílicos, propargílicos y alénicos; migración 1,2 (reagrupamiento de *Stevens*); cicloadiciones 1,3 dipolares entre iluros generados a

<sup>45</sup> J. Wang, *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Mingos, D. M. P., Crabtree, R. H., Eds.; *Applications II: Transition Metal Compounds in Organic Synthesis 2*; Elsevier: Oxford, **2007**, *11*, 151.

partir de carbonilos o de iminas con dipolarófilos de tipo alqueno o alquino; adición eliminación nucleófila llevando a la formación de epóxidos,<sup>46</sup> aziridinas<sup>47</sup> o ciclopropanos.



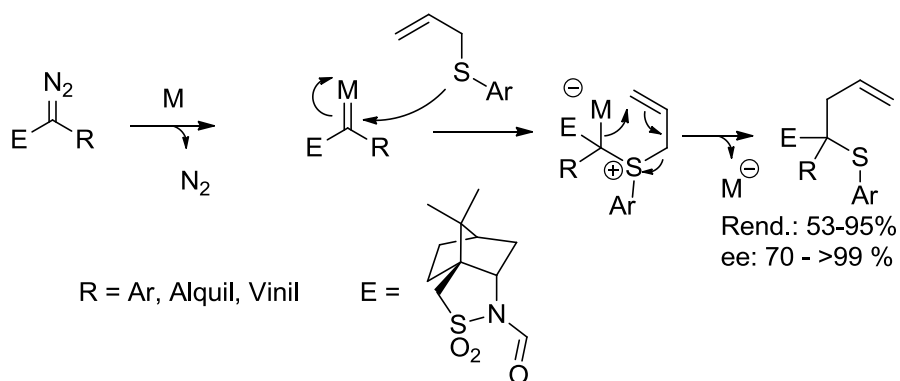
**Esquema I.23.** *Formación de iluros.*

Un versátil ejemplo de reagrupamiento [2,3]-sigmatrópico de iluros es la reacción de *Doyle-Kirmse* donde se forman iluros de sulfonio a partir de alil, propargil o alenil sulfuros que conducen a la formación de productos finales de adición formal al carbono carbénico. En el **esquema I.24** se muestra un ejemplo

<sup>46</sup> (a) V. K. Aggarwal, J. G. Ford, S. Fonquerna, H. Adams, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8328; (b) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430; (c) M. P. Doyle, W. Hu, D. J. Timmons *Org. Lett.* **2001**, *3*, 933; (d) V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10926.

<sup>47</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.

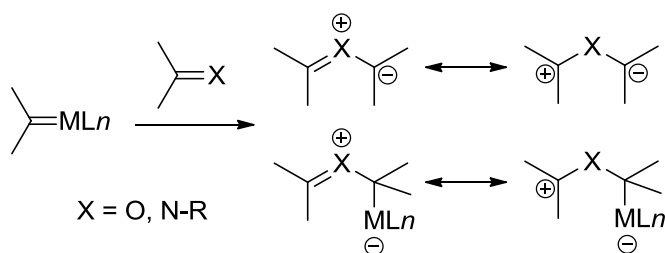
asimétrico llevado a cabo con catalizadores de Cu(I) y diazoalquenos sustituidos con auxiliares quirales.<sup>48</sup>



**Esquema I.24.** *Reagrupamiento de Doyle-Kirmse con diazocompuestos de diferente naturaleza.*

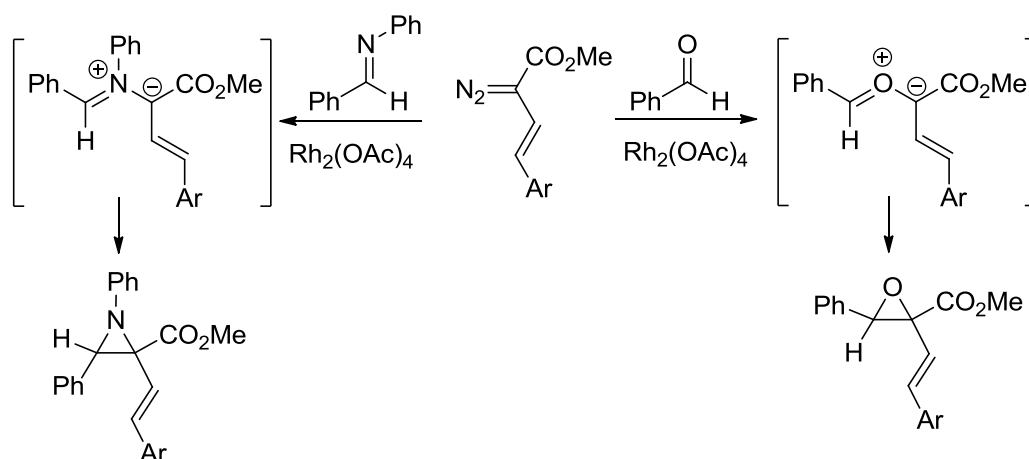
Los carbonilos y las iminas también pueden dar lugar a la formación de iluros por ataque al carbono electrón deficiente del carbenoide metálico. En este caso las especies generadas se pueden comportar como 1,3-dipolos (**Esquema I.25**).

<sup>48</sup>M. Ma, L. Peng, C. Li, X. Zhang, J. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15016.



**Esquema I.25** Formación de dipolos 1,3 a partir de iluros de carbonilos o iminas.

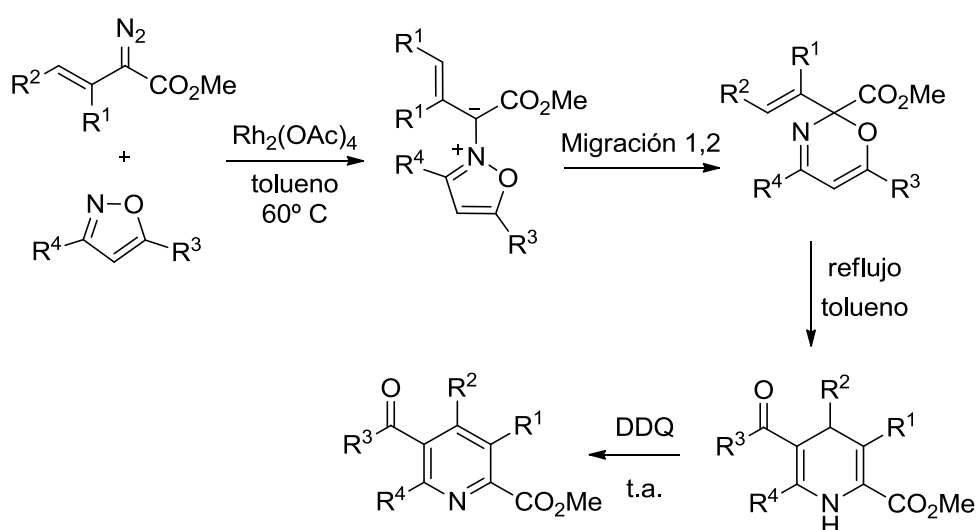
Un ejemplo de formación de epóxidos y aziridinas por reacción de estilil diazoacetatos respectivamente con aldehídos e iminas ha sido descrito por *Doyle* (**Esquema I.26**).<sup>49</sup> Cabe destacar que en este caso la presencia del grupo olefínico no influye en la transformación de los iluros intermedios, no observándose reactividad vinílica de los carbenoides de rodio iniciales. La reacción es totalmente regioselectiva para ambas series de productos.



**Esquema I.26.** Formación epóxidos y aziridinas a partir de de iluros de carbonilos o iminas.

<sup>49</sup> Véase ref. 46 (c), pág. 36.

En un trabajo reciente *Davies* describe la generación de iluros de iminio por reacción de isoxazoles sustituidos y carbenoides de rodio derivados de alquenal  $\alpha$ -diazocompuestos.<sup>50</sup> Estos intermedios evolucionan a través de una migración 1,2 originando isoxazinas resultantes de la inserción forma en el enlace N-O. En condiciones de reflujo en tolueno tiene lugar un nuevo reagrupamiento que conduce a la formación de 1,4-dihidropiridinas que, por oxidación con DDQ, originan piridinas altamente sustituidas (**Esquema I.27**).



**Esquema I.27.** Formación de iluros de iminio e inserción en el enlace N-O por migración 1,2.

<sup>50</sup> (a) J. R. Manning, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602. (b) J. R. Manning, H. M. L. Davies *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6901.



### **I.3.3. Reacciones de inserción en enlaces C-H y X-H (X = heteroátomo).**

El desarrollo de métodos eficientes para la construcción de estructuras complejas a partir de sistemas sencillos y fácilmente accesibles, es un objetivo prioritario en la investigación química. La activación y la funcionalización de enlaces C-H y X-H se encuentran entre los métodos más empleados y estudiados en química orgánica para alcanzar ese objetivo.

#### **I.3.3.1. Inserciones en enlaces Carbono-Hidrógeno.**

Aunque la presencia necesaria de los enlaces C-H en las moléculas orgánicas presupone que su funcionalización sea una atractiva vía de síntesis, conseguir que sistemas reactivos sean capaces de romper el fuerte enlace C-H y que, al mismo tiempo, sean selectivos y controlables, representa aún en la actualidad un desafío de notable importancia. En los últimos 70 años la activación y la funcionalización selectiva de enlaces C-H no activados a través del empleo de carbenoides metálicos ha sido uno de los métodos más estudiado.<sup>51</sup>

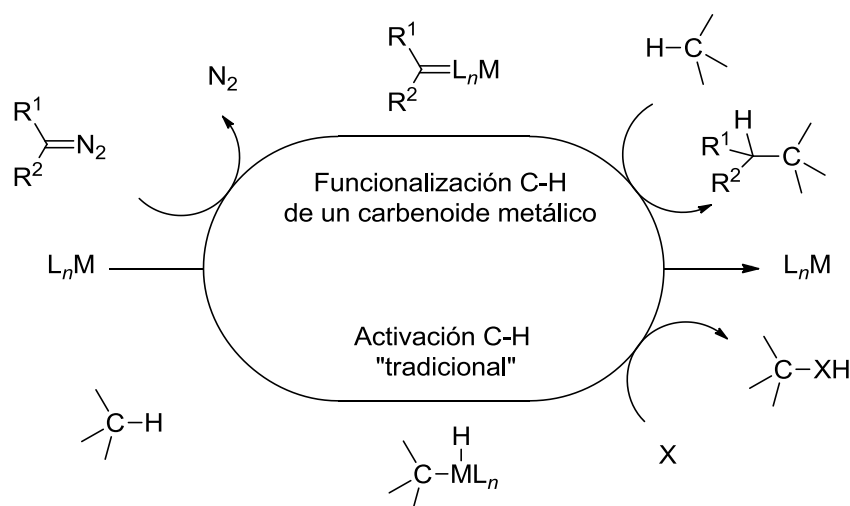
En general, se describe como *activación* C-H la participación directa del catalizador metálico en la rotura del enlace C-H (**Figura I.11**).<sup>52</sup> Esta vía de reacción prevé una etapa donde el metal se intercala en el enlace C-H, formando un complejo C-M-H, que en presencia de un sustrato adecuado (X) lleva al producto de inserción C-X-H. La *funcionalización* C-H prevé la interacción del catalizador con un grupo

---

<sup>51</sup> (a) M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379; (b) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391; (c) J. A., Labinger, J. E. Bercaw *Nature* **2002**, *417*, 507; (d) H. Meerwein, H. Rathjen, H. Wemer *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 1610.

<sup>52</sup> H. M. L. Davies, J. R. Manning *Nature* **2008**, *451*, 417.

funcional que, así activado, es capaz de reaccionar con el enlace C-H. Tras la inserción del grupo funcional en el enlace C-H se desprende rápidamente el complejo metálico que vuelve intacto al ciclo catalítico.

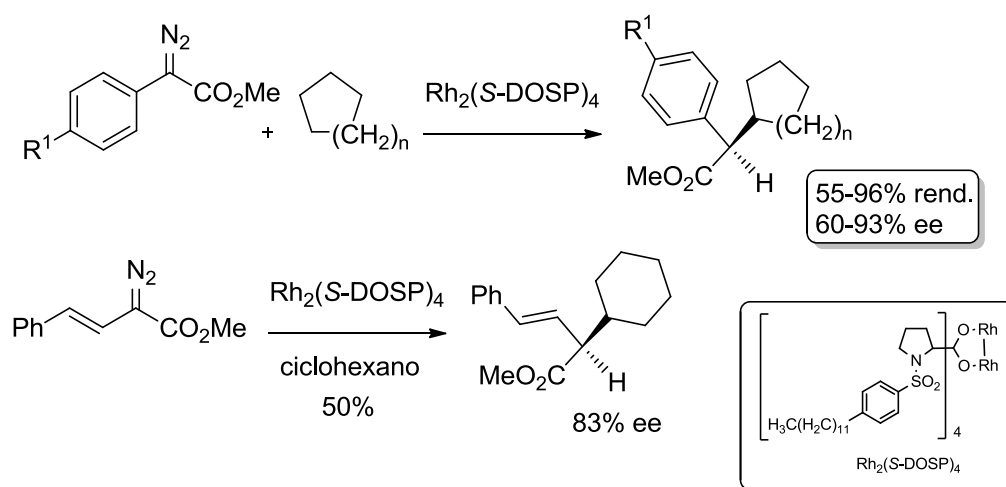


**Figura I.11.** Activación vs Funcionalización C-H.

En el caso específico de los diazocompuestos se habla generalmente de *funcionalización* C-H ya que es el complejo metal-carbeno generado que funcionaliza enlaces C-H de otros sustratos presentes en el medio de reacción. Aunque diferentes desde el punto de vista mecanístico (que, a su vez, repercute en la elección de los sistemas catalíticos y de los sustratos de partida) los productos resultantes de estas transformaciones son, en ambos casos, productos de *inserción* de grupos funcionales en enlaces C-H.

## Diazoalquenos: reactividad

Por lo que concierne los carbenoides metálicos generados a partir de aril o alquenil  $\alpha$ -diazocompuestos, fue en 1997 cuando se describió por primera vez la inserción C-H enantioselectiva empleando de un catalizador asimétrico de rodio (**Esquema I.28**).<sup>53</sup> Es posible de esta manera obtener productos de inserción del vinil carbenoide de rodio (por la posición carbénica) en enlaces C-H de sistemas alquílicos.

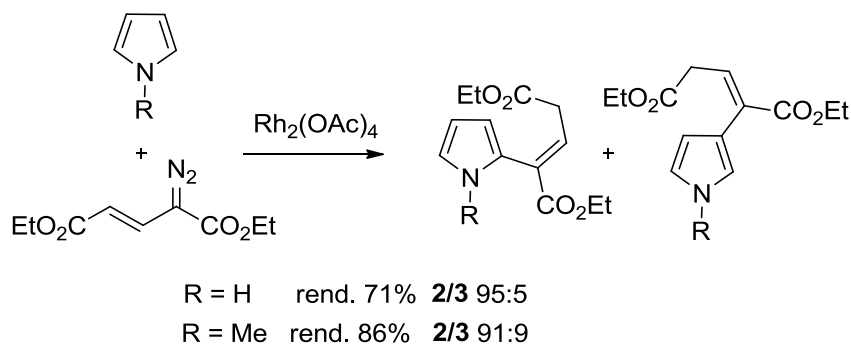


**Esquema I.28.** Inserción C-H enantioselectiva de aril y alquenil  $\alpha$ -diazocompuestos.

Los *N*-alquil pirroles reaccionan con los diazoalquenos en presencia de catalizadores de rodio originando, dependiendo de factores estéricos, productos de sustitución electrófila aromática en la posición 2 o 3 del pirrol. En este proceso, los

<sup>53</sup> H. M. L. Davies, T. Hansen *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075.

catalizadores de cobre resultan menos eficaces que los de rodio en términos de rendimiento (**Esquema I.29**).<sup>54</sup>



**Esquema I.29.** *Sustitución electrófila aromática de dietil diazopentendioato con pirroles en presencia de complejos de rodio.*

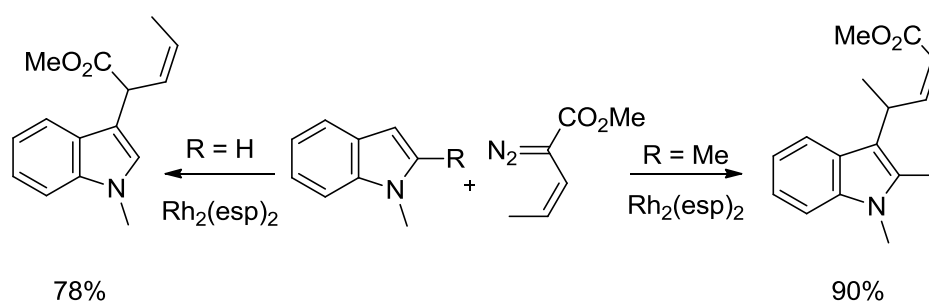
En este tipo de reacciones, los indoles muestran una reactividad más versátil. Así, en ausencia de grupo protector en el nitrógeno y con la posición 2 libre, en presencia de catalizadores de rodio y en medio acuoso, se observa la formación de mezcla productos de *N*-alquilación y de sustitución electrófila en 2 (relación de 1 a 1,4; rendimiento: 51% *R*-3 = Me), con la funcionalización selectiva del carbono carbénico.<sup>55</sup> Cuando el nitrógeno del indol está protegido con un metilo, es posible observar productos de sustitución electrófila por la posición viníloga del diazocompuesto.<sup>56</sup> Es posible dirigir la reactividad a la posición carbénica o viníloga

<sup>54</sup> Véase ref. 42 (a), pág. 34.

<sup>55</sup> J. M. Antos, M. B. Francis *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10256.

<sup>56</sup> Y. Lian, H. M. L. Davies *Org. Lett.* **2010**, *12*, 924.

con la simple introducción de un metilo en la posición 2 para obtener isómeros en la posición 3 (**Esquema I.30**). El empleo de complejos quirales de rodio conduce a los isómeros vinílogos con elevadas enantioselectividades.<sup>57</sup>



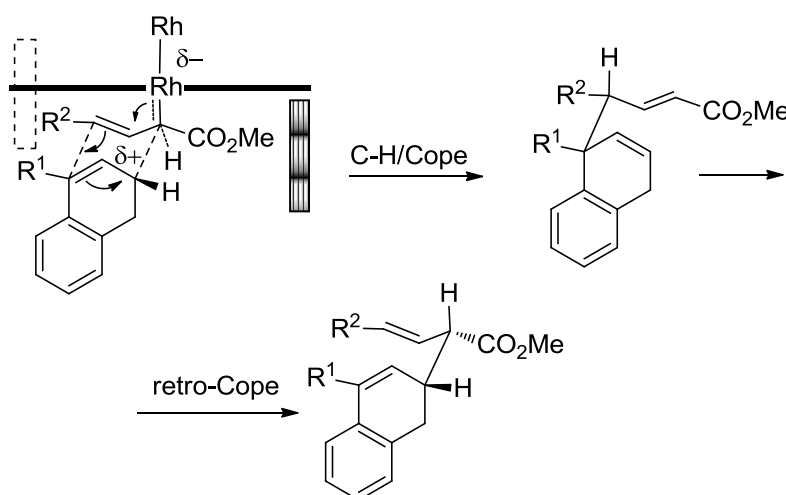
**Esquema I.30.** Regioselectividad en las reacciones de alquenil diazocompuestos con indoles

Un interesante ejemplo desarrollado en el grupo del profesor *Davies* implica la participación tanto de la posición carbénica como de la viníloga de diazoalquenos y conlleva la activación de posiciones alílicas. Los autores han denominado a este proceso combinación activación C-H/reagrupamiento de *Cope*.<sup>58</sup> En un estudio publicado en 2004, se describe una interesante combinación de activación C-H en tándem con el reagrupamiento de *Cope*, seguida por una retro-*Cope* que conduce a la

<sup>57</sup> Y. Lian, H. M. L. Davies *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934.

<sup>58</sup> (a) H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233; (b) H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen, M. R. Churchill, K. M. Keil *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2035. (c) H. M. L. Davies, Jin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5472; (d) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9241.

formación diastereo y enantioselectiva de 1,2-dihidronaftalenos funcionalizados. Aunque sea posible explicar la formación de los productos finales por una simple funcionalización C-H, los elevados excesos enantioméricos inducen a pensar en un proceso concertado como el que se muestra en el **Esquema I.31**, donde la formación y rotura de enlaces está fuertemente vinculada a geometrías definidas.<sup>59</sup> Cabe destacar que es posible llevar a cabo selectivamente la activación C-H respecto a la ciclopropanación del doble enlace de los dihidronaftalenos gracias al control de unos parámetros recientemente definidos en la literatura.<sup>60</sup>

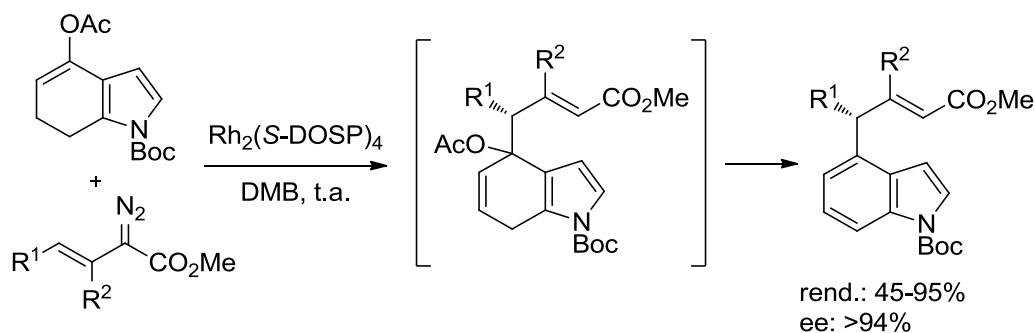


**Esquema I.31.** *Funcionalización enantioselectiva de dihidronaftalenos por reacción de tándem funcionalización C-H/Cope y posterior retro-Cope.*

<sup>59</sup> Véase ref. 25 pág. 24.

<sup>60</sup> E. Nadeau, D. L. Ventura, J. A. Brekan, H. M. L. Davies *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1927.

Este proceso ha sido utilizado con éxito en la preparación de indoles funcionalizados en la posición 4 a partir de 4-acetoxi-6,7-dihidriindoles (**Esquema I.32**).<sup>61</sup>



**Esquema I.32.** Formación enantioselectiva de indoles sustituidos en la posición 4 a partir de 4-acetoxi-6,7-dihidroindoles.

La reacción de funcionalización C-H en tándem con el reagrupamiento de *Cope* ha sido aplicada como etapa central por su eficacia en el control estereoquímico en la síntesis total de algunos productos naturales como la (-)-Colombiasina A, la (-)-Elisapterosina B<sup>62</sup> o el (+)-Erogorgiaeno.<sup>63,64</sup>

<sup>61</sup> H. M. L. Davies, J. R. Manning *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1060.

<sup>62</sup> H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2485.

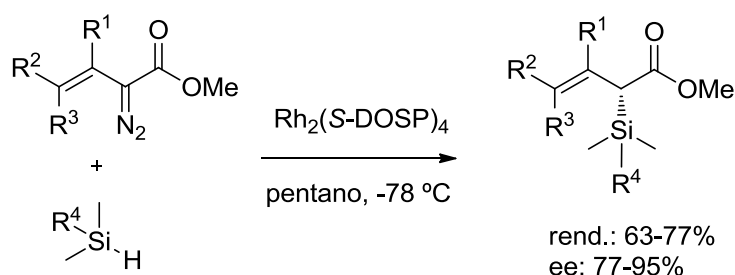
<sup>63</sup> Véase ref. 24(o) pág. 23.

<sup>64</sup> Para una interesante revisión sobre las aplicaciones sintéticas de la activación C-H / reagrupamiento de *Cope* véase: H. M. L. Davies, Y. Lian *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 923.

### I.3.3.2 Reacciones de inserción en enlaces X-H (X = Si, O, N, S).

Aunque la inserción en enlaces C-H haya alcanzado un alto grado de interés en los últimos años, la inserción en enlaces H-heteroátomo había sido desarrollada con anterioridad.<sup>65</sup> En general, la inserción de carbenoides en enlaces polarizados tiene lugar con más facilidad que en los enlaces C-H.

La inserción de carbenoides derivados de diazoalquenos en el enlace Si-H ha sido descrita en un número muy limitado de ejemplos. Así, en 1994 se publican los primeros resultados obtenidos enfrentando vinil diazocompuestos sustituidos con auxiliares quirales y silanos en presencia de catalizadores de rodio.<sup>66</sup> En 1997 *Davies* propone el empleo de catalizadores de rodio quirales, evitando la funcionalización de los vinil diazocompuestos (**Esquema I.33**).<sup>67</sup>



**Esquema I.33.** *Inserción enantioselectiva en enlaces Si-H de carbenoides quirales de rodio*

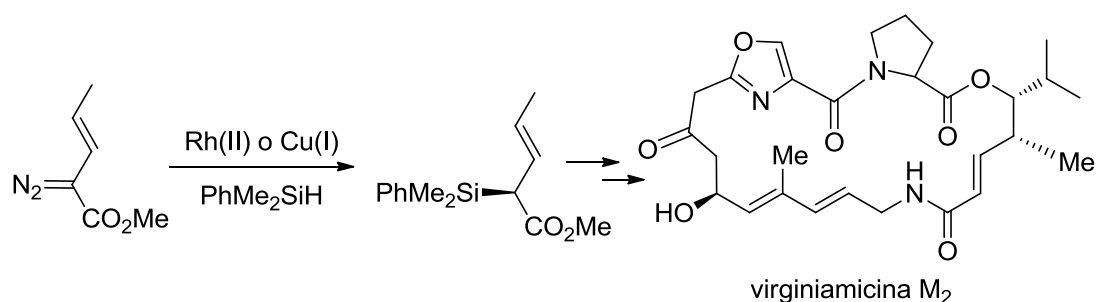
<sup>65</sup> Primer ejemplo de inserción en enlace N-H: T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1888**, 38, 396. Primeros ejemplos con cobre(0) catalítico: (a) P. Yates *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5376; (b) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota, T. Shimizu *Tetrahedron Lett.* **1966**, 49, 6131.

<sup>66</sup> Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9549; Sobre el mecanismo de reacción: Y. Landais, L. Parra-Rapado, D. Planchenault V. Weber *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 229.

<sup>67</sup> H. M. L. Davies, T. Hansen, J. Rutberg, P. R. Bruzinski *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1741.



En 2010 *Panek* publica nuevos avances empleando catalizadores de cobre.<sup>68</sup> Este última aproximación ha sido aplicada por el mismo autor a la síntesis total de la (-)-Virginiamicina M2 (**Esquema I.34**).<sup>69</sup>



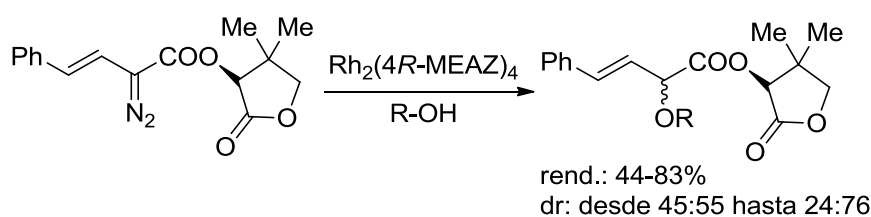
**Esquema I.34.** Paso clave enantioselectivo de la síntesis total de la Virginiamicina M<sub>2</sub>.

La inserción de vinil carbenoides metálicos en enlaces N-H y O-H es menos frecuente debido a la facilidad con la que compuestos con estas agrupaciones conducen a la formación de iluros. En 2002 *Doyle* describe la inserción regioselectiva a la posición carbénica de estiril diazoésteres quirales en enlaces O-H empleando un catalizador asimétrico de rodio para generar diastereoisómeros aunque con selectividades modestas (**Esquema I.35**).<sup>70</sup>

<sup>68</sup> J. Wu, Y. Chen, J. S. Panek *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2112.

<sup>69</sup> J. Wu, J. S. Panek *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9900.

<sup>70</sup> M. P. Doyle, M. Yan *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5929.



**Esquema I.35.** *Reacción de inserción en enlace O-H.*

Un trabajo más reciente de *Hu* describe inserciones en enlaces O-H, N-H y S-H catalizadas por ácidos de Lewis en el que se consigue la inserción selectiva de alcoholes, aminas y tioalcoholes en la posición viníloga del diazocompuesto (cuando se emplea  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  se obtiene la inserción a la sola posición carbénica).<sup>71</sup>

Un ejemplo de inserción N-H propuesto por *Doyle* se ha descrito en el apartado de **I.3.1.4**, cuando se enfrentan hidrazonas y vinil diazocompuestos en presencia de catalizadores de rodio.<sup>72</sup>

#### **I.3.4. Reactividad selectiva de la posición viníloga.**

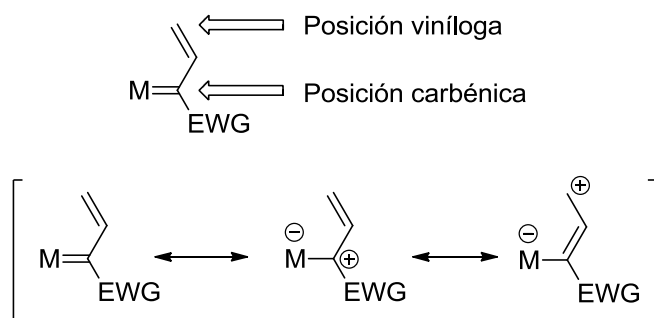
Como se ha ido describiendo en alguno de los apartados anteriores la reactividad de la posición viníloga de los vinil carbenoides derivados de los diazoalquenos se ha convertido en una herramienta de sorprendente versatilidad que expande la utilidad sintética de estos derivados.<sup>73</sup> Como se comentó anteriormente, la

<sup>71</sup> Y. Yue, Y. Wang, W. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2007** 48 3975.

<sup>72</sup> Véase ref. 34 pág. 29.

<sup>73</sup> Véase principalmente apartado **I.3.1.1** (ciclopropanación/Cope); apartado **I.3.1.3** (ciclaciones [3+3]) apartado **I.3.3.1** (inserción C-H/Cope), y otros ejemplos presentes en diferentes apartados.

electrofilia del carbono carbénico se puede trasladar a la posición vinílica haciendo a esta susceptible de ataques por nucleófilos (**Esquema I.36**).



**Esquema I.36.** Estructuras resonantes de un vinil carbenoide metálico: origen de la reactividad vinílica.

Estudios exhaustivos llevados a cabo desde los años 90 principalmente por el profesor *Davies* han ido demostrando que catalizadores metálicos oportunamente diseñados tienen la capacidad de modular la capacidad de regioselección de las dos posiciones reactivas de los vinil carbenoides.<sup>74</sup> Así también los sustituyentes en el resto vinílico, el tamaño del grupo estabilizante y las condiciones de reacción

<sup>74</sup> Algunos ejemplos: con [Ag]: (a) J. H. Hansen, H. M. L. Davies *Chem. Sci.* **2011**, 2, 457; (b) Véase ref. 71 pág. 49; con [Cu]: (c) X. Xu, W.-H. Hu, M. P. Doyle *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6392; con [Mo]: (d) H. M. L. Davies, Y. Yokota *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4851; con [Rh]: (e) X. Xu, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1583; (f) A. G. Smith, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18241; (g) ref. 6 pág. 10; con [Ru]: (h) Y. Sevryugina, B. Weaver, J. Hansen, J. Thompson, H. M. L. Davies, M. A. Petrukhina *Organometallics* **2008**, 27, 1750.

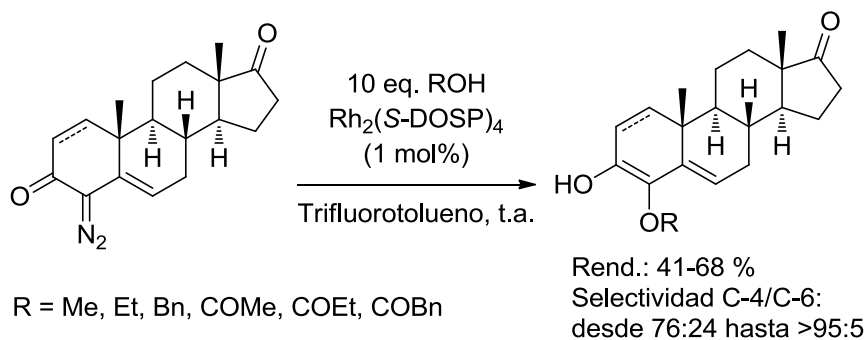
(disolvente) juegan un papel fundamental en la regioselectividad de los procesos que involucran a estas especies.<sup>75</sup>

En el **Esquema I.37** se muestra un espectacular ejemplo de como la selección adecuada de las condiciones de reacción y, especialmente, del catalizador empleado permite dirigir de manera totalmente selectiva la reacción a la posición deseada permitiendo la obtención de nuevos anti-andrógenos por funcionalización selectiva de las posiciones 4 o 6 de diazoesteroides.

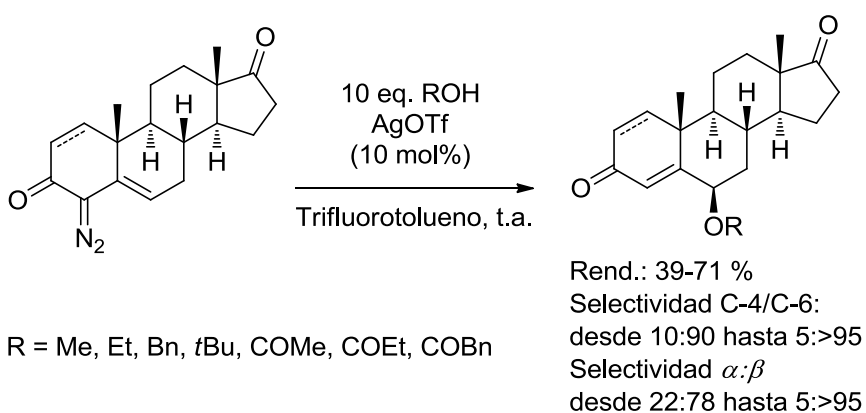
---

<sup>75</sup> La elección del disolvente: (a) Véase ref. 24(b), pág.34; del catalizador: (b) véase ref. 74(a), pág. 50; (c) véase ref. 34, pág. 29 y (d) ref. 57 pág. 44; del tamaño del éster del diazoacetato: (e) H. M. L. Davies, E. Saikali, T. J. Clark, E. H. Chee *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6299; (f) H. M. L. Davies, E. Saikali, P. R. Bruzinski *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4535; la substitución en el término vinílico: (g) Véase ref. 33, pág. 29; (h) X. Wang, Q. M. Abrahams, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5907; son los factores determinantes la regioselectividad.

○ Reactividad predominante por la posición carbénica



○ Reactividad predominante por la posición vinílica

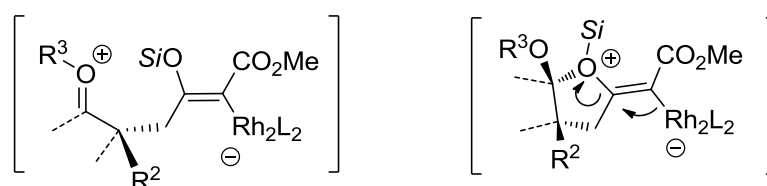
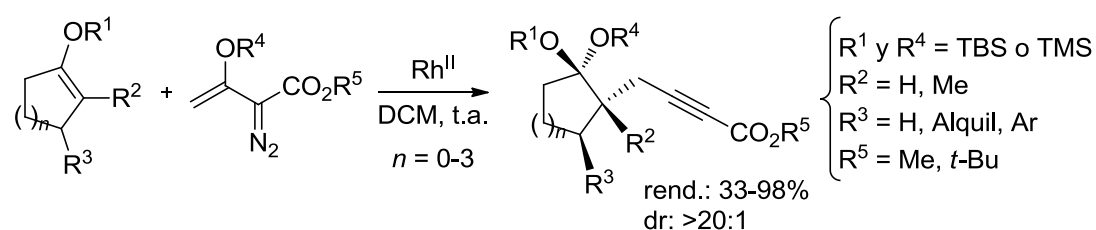


**Esquema I.37.** Regioselectividad C-4/C-6 en inserciones O-H de diazoesteroides.

Una selección de las estructuras sintetizadas han sido evaluadas posteriormente en ensayos *in vitro* y alguna de ellas han dado respuestas satisfactorias en la

inhibición de la citocromo P450-aromatasa resultando ser potenciales antitumorales con eficacia comparable a los ya existentes.<sup>76</sup>

Muy recientemente, el grupo de *Davies* ha descrito una novedosa aproximación a la preparación de alquil 2-alquinoatos altamente funcionalizados a partir de siloxibutenoatos y sililenoléteres basada de nuevo en la reactividad vinílica de carbenoides de rodio (**Esquema I.38**).<sup>77</sup> De acuerdo con la propuesta mecanística de los autores el proceso se iniciaría con el ataque del enoléter a la posición vinílica del carbenoide de rodio. Este intermedio evolucionaría a través de una migración 1,4 del grupo siloxi o a través de un intermedio cíclico a los productos finales.



**Esquema I.38.** Síntesis de alquil 2-alquinoatos por reacción de diazoalquenos y enoléteres en presencia de catalizadores de rodio.

<sup>76</sup> D. Ghosh, J. Lo, D. Morton, D. Valette, J. Xi, J. Griswold, S. Hubbell, C. Egbuta, W. Jiang, J. An, H. M. L. Davies *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8464.

<sup>77</sup> D. Valette, Y. Lian, J. P. Haydek, K. I. Hardcastle, H. M. L. Davies *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8636.

Los ejemplos mostrados en esta sección, junto con los comentados en apartados anteriores, demuestran la viabilidad de dirigir la reactividad a la posición viníloga permitiendo la preparación de productos de difícil acceso mediante metodologías alternativas.

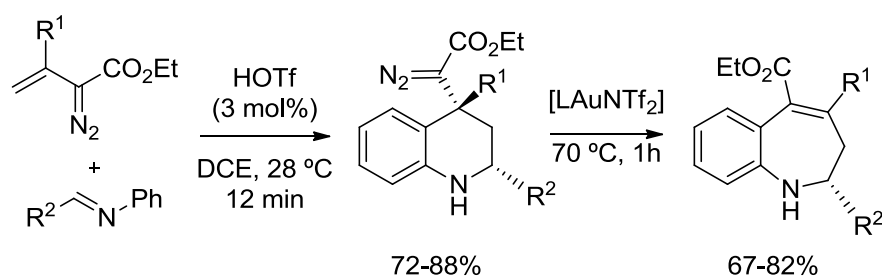
### **I.3.5. Reactividad por el doble enlace de los alquencil diazocompuestos.**

La reactividad asociada a la posición carbénica de los alquencil diazocompuestos y, por extensión, a la posición viníloga, es sin duda la más conocida y explotada. Sin embargo, no hay que olvidar que la función olefínica presente en la estructura de los diazoalquenos constituye un grupo funcional capaz de reaccionar con patrones propios e independientes de la presencia del grupo diazo. Esta reactividad normalmente está dificultada por la fácil formación de carbenoides metálicos. Sin embargo, si se consigue retardar la descomposición del diazo, es posible conseguir resultados interesantes a través de la reactividad del doble enlace que se puede combinar posteriormente con la propia de la función nitrogenada.

Un ejemplo interesante propuesto por *Liu*, ha sido publicado muy recientemente y describe la reacción de Povarov entre ariliminas y el doble enlace de vinil diazocompuestos catalizada por ácido (**Esquema I.39**).<sup>78</sup> En el siguiente paso se consigue explotar la función diazo que sobrevive a la primera transformación para expandir el anillo de seis eslabones por formación de un carbenoide metálico.

---

<sup>78</sup> A. M. Jadhav, V. V. Pagar, R.-S. Liu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11809.



**Esquema I.39.** *Reacción de Povarov entre aril iminas y vinil diazocompuestos catalizada por HOTf, y posterior expansión de anillo catalizada por oro(I).*

Este sorprendente resultado se explica a través de una inicial protonación de la imina por parte del ácido. El vinil diazocompuesto se comportaría entonces como nucleófilo y llevaría a cabo un ataque desde la posición viníloga al carbono electrófilo del catión iminio, con la formación de un intermedio carbocatiónico. Esto provocaría la sustitución electrófila aromática propia de la reacción de Povarov con ciclación final. El nuevo diazocompuesto que se obtiene es capaz de reaccionar de manera convencional a través de la formación un carbenoide de oro(I) dando lugar a una expansión de anillo y generando las benzoazepinas finales.

Este resultado contrasta con los comentados anteriormente sobre la reacción de diazoalquenos e iminas en presencia de catalizadores de cobre o de rodio que conducía a dihidropirroles.<sup>79</sup>

Nuevamente el profesor *Liu* ha publicado muy recientemente otros resultados en los que se describe la formación de 1,3-dialcoxi ésteres (**Esquema I.40**).<sup>80</sup> La

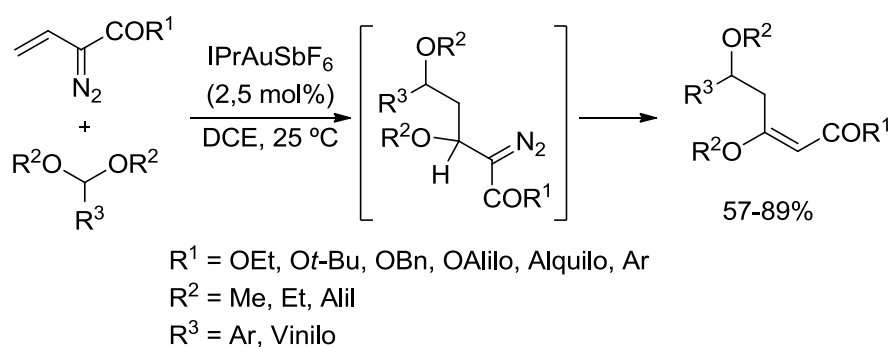
<sup>79</sup> Véase ref. 32 pág. 27.

<sup>80</sup> V. V. Pagar, A. M. Jadhav, R.-S. Liu *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5711.



### Diazoalquenos: reactividad

reacción transcurre inicialmente con un mecanismo tipo *Prins*. El complejo de oro(I) mostraría un comportamiento dual. Así, inicialmente actuaría como ácido de *Lewis* para activar el acetal generando una especie oxonio electrófila que sería atacada por el doble enlace del diazocompuesto generando un intermedio catiónico en la carbono adyacente a la función diazo. La adición se completaría con la neutralización de la carga positiva generada, por reacción del alcóxido retenido inicialmente por el complejo metálico. La regeneración del catalizador permite así la descomposición del nuevo alquil diazocompuesto formado que a través de una migración 1,2 de hidruro origina los productos finales de manera estereoselectiva.



### Esquema I.40. Reacción de Povarov entre aril iminas y vinil diazocompuestos

Esta reacción representa otro ejemplo de la reactividad propia del doble enlace del diazocompuesto que sufre una adición electrófila, independientemente de la presencia del grupo diazo. Posteriormente, el mismo complejo catalítico forma un carbenoide que promueve una migración 1,2 de manera totalmente estereoselectiva (isómero *E*).

Finalmente, en nuestro grupo de investigación también se han descrito recientemente transformaciones en las cuales participa inicialmente el doble enlace de vinil diazocompuestos en reacciones típicamente olefínicas como la ciclopropanación y la aziridinación. Posterior expansión de anillo de los intermedios generados permitió el acceso regioselectivo a ciclobutenos y azetinas. Estos resultados constituyen los antecedentes del Capítulo 1 de esta Memoria y se tratarán en detalle en el apartado correspondiente de ese capítulo.



#### **I.4. Objetivos generales y organización de la Memoria.**

Como se ha demostrado en la Introducción general de esta Memoria los diazoalquenos se han convertido en los últimos años en unos sustratos extraordinariamente versátiles en síntesis orgánica. Nuestro propio grupo de investigación ha contribuido en este campo con interesantes aportaciones. El objetivo general al comienzo del estudio cuyos resultados se muestran en esta Memoria fue el desarrollo de nuevos procesos catalíticos de diazoalquenos. Los resultados obtenidos se han agrupado en 3 capítulos:

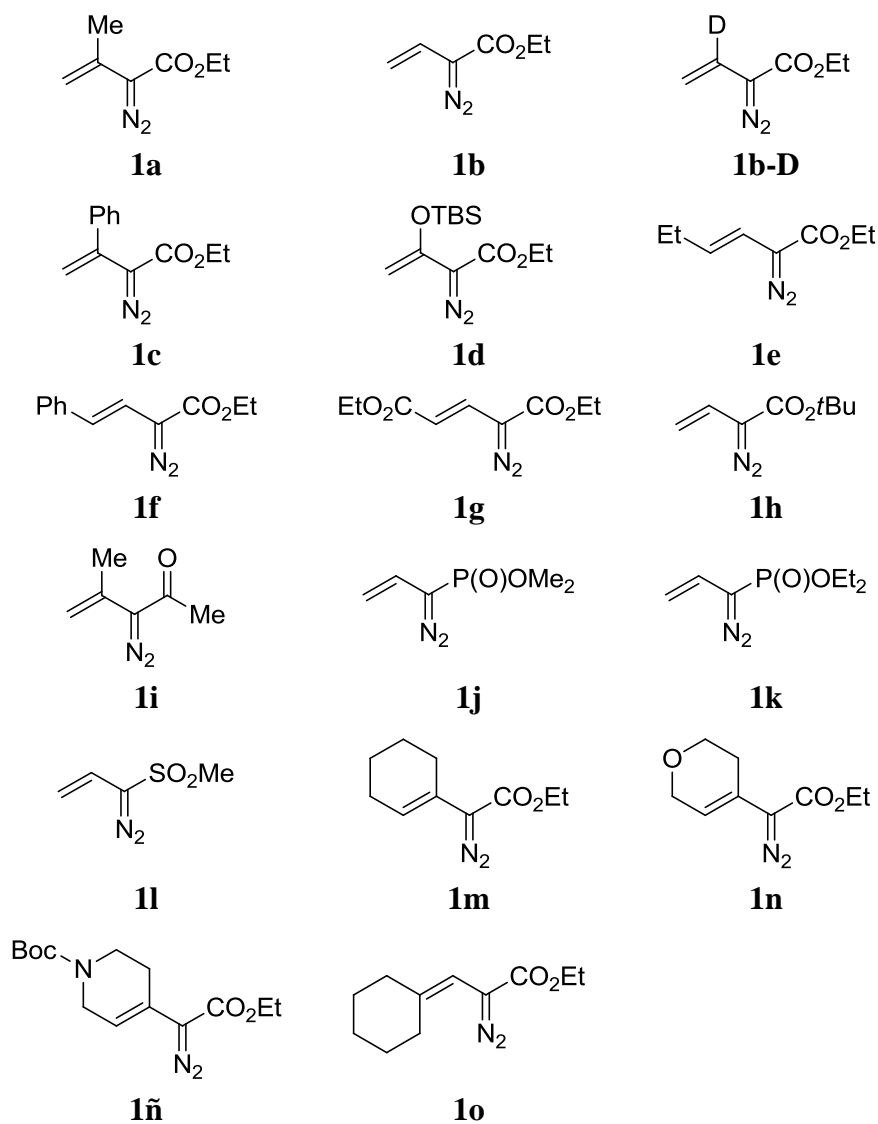
1. Reagrupamiento oxidante de diazoalquenos catalizado por complejos de cobre(II): síntesis de  $\alpha$ -diazoacetatos funcionalizados en la posición  $\gamma$ .
2. Ciclación [3+2] de diazoalquenos y piridinas catalizada por bromuro de cobre(I): síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas.
3. Generación de vinil carbenoides de oro a partir de diazoalquenos y estudio de su reactividad frente a sustratos insaturados.



### I.5. Diazoalquenos de partida.

Para facilitar la lectura de los apartados de discusión de resultados de los Capítulos de esta Memoria, se muestra la estructura de los diazoalquenos empleados como sustratos de partida durante el trabajo de investigación (**Tabla I.1**).

**Tabla I.1.** *Diazoalquenos empleados en la fase experimental Tesis.*





# CAPÍTULO 1

*Reagrupamiento oxidante de diazoalquenos catalizado por  
complejos de cobre(II): síntesis de  $\alpha$ -diazoacetatos  
funcionalizados en la posición  $\gamma$ .*





### 1.1. Antecedentes y objetivo inicial.

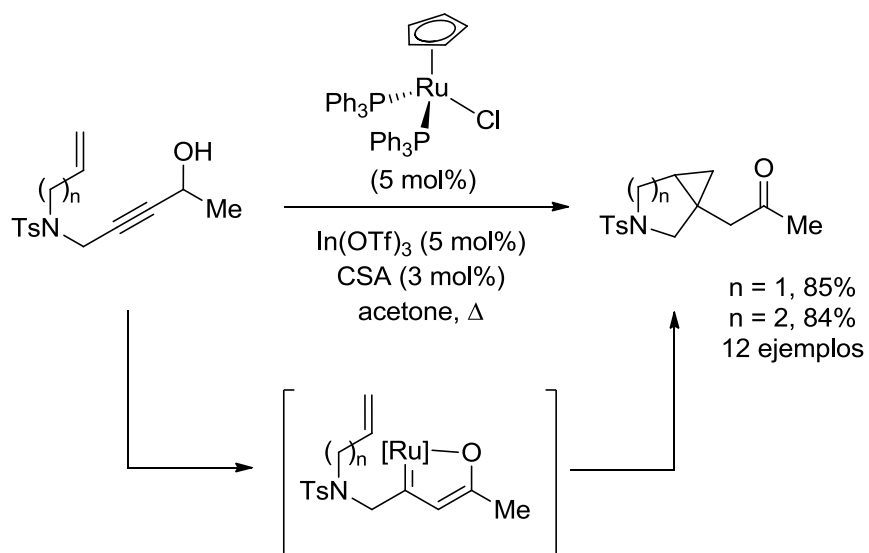
En las últimas décadas los complejos metal carbeno se han convertido en unos intermedios sintéticos extraordinariamente versátiles. Sin embargo, el número de precursores directos para la generación de carbenos metálicos es muy limitado y la descomposición de diazocompuestos en presencia de diversos metales de transición continúa siendo la vía más común de generación de estos intermedios. En este sentido, cabe destacar que a pesar de los extraordinarios avances experimentados en las últimas décadas en la preparación de nuevos derivados de diazocompuestos (véase **Sección I.2** de la Introducción de esta Memoria), ciertos patrones de sustitución aún hoy son sumamente infrecuentes constituyendo por esta razón retos sintéticos importantes. Así, en contraste con la popularidad y amplia versatilidad sintética de los derivados  $\alpha$ -diazocarbonílicos, la preparación y el estudio de la reactividad de diazocompuestos con grupos carbonilo en posición remota se encuentran en una fase muy poco desarrollada.<sup>81</sup> En particular, diazocompuestos sustituidos con un grupo carbonilo en la posición  $\beta$  respecto a la función diazo (y por extensión en la posición  $\beta$  del carbenoide metálico que deriva de la misma) eran desconocidos al comienzo del trabajo que se describe en esta Memoria. En este sentido es destacable una contribución reciente del grupo del profesor *Trost* en la que se describe que alcoholes propargílicos pueden ser precursores de especies  $\beta$ -oxo

---

<sup>81</sup> (a) Véase ref. 74(c), pág. 50; (b) L. Zhou, M. P. Doyle *Org. Lett.* **2010**, *12*, 796; (c) L. Yu, Y. Zhang, N. Jee, M. P. Doyle *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1605; (d) M. P. Doyle, K. Kundu, A. E. Russell *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171; (e) G. Deng, X. Tian, Z. Qu, J. Wang *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773; (f) M. Liao, S. Dong, G. Deng, J. Wang *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537; (g) Y. Zhao, J. Wang *Synlett* **2005**, 2886; (h) C. Dong, F. Mo, J. Wang *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971; (i) C. Dong, G. Deng, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5560; (j) A. Padwa, Z. J. Zhang, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5223.

## Antecedentes

carbenoides en reacciones de ciclopropanación intramolecular de olefinas no activadas catalizadas por complejos de rutenio (**Esquema 1.1**).<sup>82</sup>

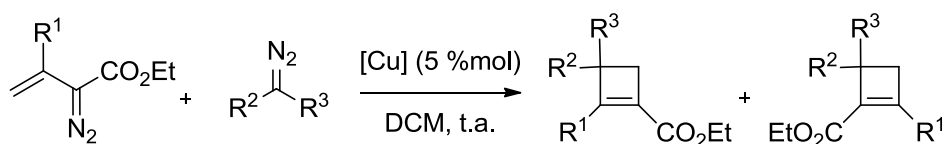


**Esquema 1.1.** Alcoholes propargílicos como precursores de  $\beta$ -oxo carbenoides

Por otra parte, en nuestro grupo de investigación se ha iniciado recientemente un estudio orientado al desarrollo de nuevas aplicaciones de alquénil diazoacetatos en procesos catalizados por complejos de cobre. Así, en 2009 nuestro grupo describe la síntesis regioselectiva de ciclobutenos funcionalizados por reacción de alquénil

<sup>82</sup> B. M. Trost, A. Breder, B. M. O'Keefe, M. Rao, A. W. Franz *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4766.

diazoacetatos y diazocompuestos sencillos en presencia de cantidades catalíticas del complejo  $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}][\text{BF}_4]$  (**Esquema 1.2**)<sup>83,84</sup>



$\text{R}^1 = \text{Me, H};$

$\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et, CO}_2t\text{Bu, COMe, Ph};$

$\text{R}^3 = \text{H, Ph, PMP}.$

33-79%

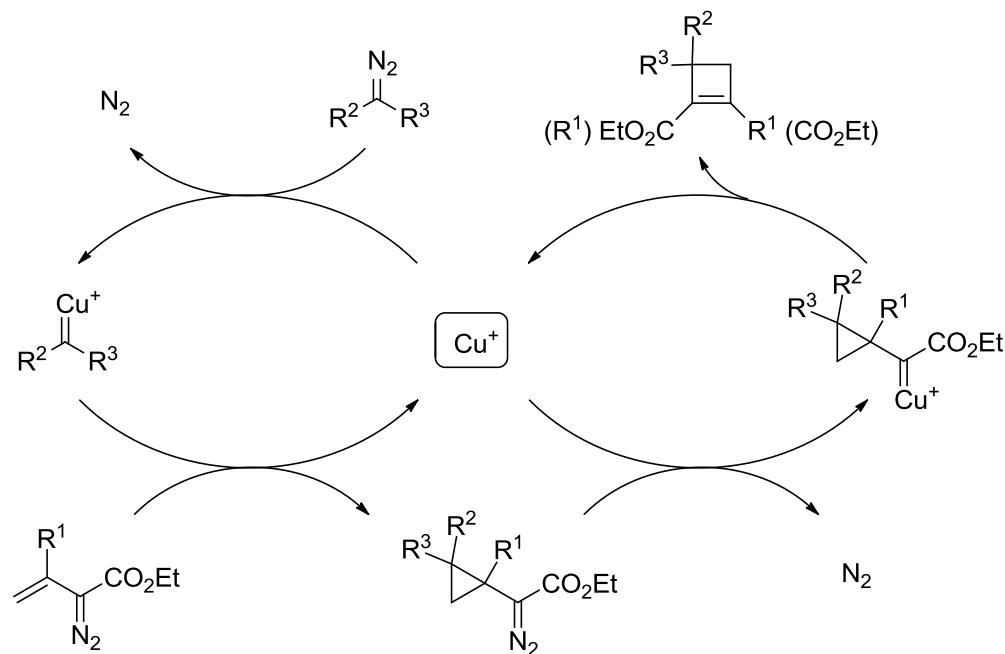
**Esquema 1.2.** Síntesis de ciclobutenos funcionalizados por reacción de acoplamiento de vinil diazocompuestos y diazocompuestos sencillos catalizada por  $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}][\text{BF}_4]$ .

En el **Esquema 1.3** se muestra el mecanismo propuesto para la formación de los ciclobutenos. El proceso se iniciaría con la descomposición del diazocompuesto sencillo y la consiguiente generación del carbenoide de cobre correspondiente que, por reacción de ciclopropanación del doble enlace del vinil diazocompuesto, originaría un ciclopropil diazoacetato. Este intermedio conduciría a los productos

<sup>83</sup> J. Barluenga, L. Riesgo, L. A. López, E. Rubio, M. Tomás *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7569.

<sup>84</sup> Un nuevo tipo de acoplamiento cruzado de diazocompuestos catalizado por rodio con formación de alquenos funcionalizados fue descrito posteriormente por el grupo de H. M. L. Davies: J. H. Hansen, B. T. Parr, P. Pelphrey, Q. Jin, J. Autschbach, H. M. L. Davies *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 2544.

finales de reacción mediante formación de un nuevo carbenoide de cobre y posterior reagrupamiento con expansión de ciclo.<sup>85</sup>



**Esquema 1.3.** Propuesta mecanística para la formación de ciclobutenos a partir de vinil diazocompuestos y diazocompuestos sencillos.

Esta ciclación formal [3+1] presenta interés desde varios puntos de vista. Así, un primer aspecto a destacar es la capacidad del complejo de cobre para discriminar entre los dos diazocompuestos presentes en el medio de reacción. Además, la

<sup>85</sup> La transformación de ciclopropil diazocompuestos en ciclobutenos en presencia de diversos catalizadores metálicos (entre ellos complejos de cobre) había sido descrita poco antes en la bibliografía: H. Xu, W. Zhang, D. Shu, J. B. Werness, W. Tang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8933.

reactividad del vinil diazocompuesto se concentra selectivamente en su doble enlace diferenciándose así de los patrones de reactividad generalmente descritos. En definitiva, el proceso representa un nuevo tipo de reactividad en la química de los vinil diazocompuestos que puede dar lugar a nuevas e interesantes aplicaciones de esta clase de compuestos.

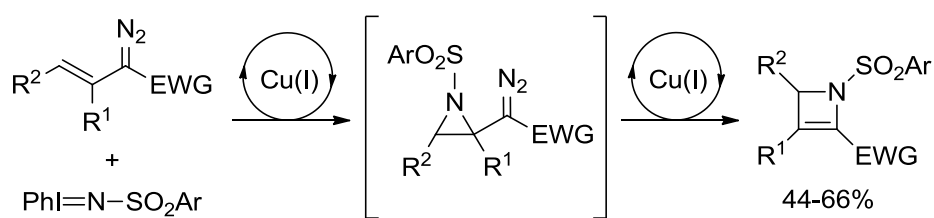
Posteriormente se extendió el estudio a la reacción de aziridinación (proceso muy relacionado con el de ciclopropanación y que, al igual que éste, transcurre en presencia de catalizadores de cobre). Así, la reacción de vinil diazocompuestos con iminoiodinanos como precursores de nitreno en presencia de cantidades catalíticas de  $[(\text{MeCN})_4\text{Cu}][\text{BF}_4]$  condujo a derivados de 2-azetina de forma totalmente regioselectiva (**Esquema 1.4**).<sup>86</sup> A pesar de que los rendimientos son en todos los casos moderados (44-66%) este proceso permite la preparación de un esqueleto heterocíclico de muy difícil acceso mediante metodologías alternativas.<sup>87,88</sup> En analogía con la formación de ciclobutenos, en la formación de las azetinas se postula la participación de un aziridinil diazocompuesto intermedio que experimenta una expansión de anillo catalizada por el complejo de cobre de forma totalmente regioselectiva.

---

<sup>86</sup> J. Barluenga, L. Riesgo, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9221.

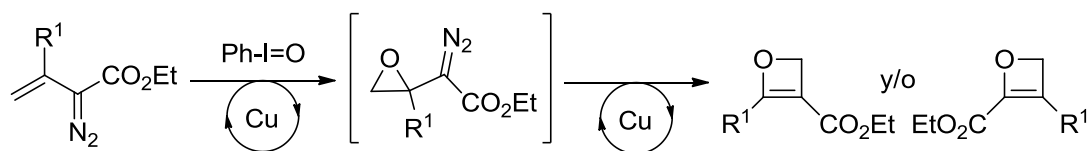
<sup>87</sup> Ejemplos aislados de síntesis de 2-azetidinas: a) J. Barluenga, A. Gómez, J. Santamaría, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1306; b) S. Mangelinckx, V. Van Speybroeck, P. Vansteenkiste, M. Waroquier, N. De Kimpe *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5481; c) P. L. Coe, I. L. Owen, S. J. Till *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1529; d) Y. Dejaegher, S. Mangelincks, N. De Kimpe *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2075; e) M. E. Jung, Y. M. Choi *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6729; f) A. P. Marchand, D. Rajagopal, S. G. Bott *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1608.

<sup>88</sup> Revisión reciente sobre la importancia de 2-azetinas y derivados: A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.



**Esquema 1.4.** Síntesis de 2-azetinas funcionalizadas a través de una ciclación [3+1] de vinil diazoacetatos y precursores de nitreno catalizada por cobre(I).

De acuerdo con estos antecedentes, y dado el nuevo patrón de reactividad mostrado por los vinil diazo compuestos que implica al doble enlace del sistema, el objetivo inicial de este trabajo consistió en extender el estudio a la transferencia de oxígeno de cara a la preparación de heterociclos oxigenados de cuatro miembros (**Esquema 1.5**). Como agente de oxígeno electrófilo se seleccionó el yodossilbenceno, compuesto de iodo hipervalente ampliamente utilizado en reacciones de transferencia de oxígeno en química orgánica.<sup>89</sup>



**Esquema 1.5.** Objetivo inicial: la transferencia de oxígeno a alquenil diazo compuestos.

<sup>89</sup> Para una visión general sobre reactivos de iodo hipervalente véase: (a) A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press: London **1997**. (b) P. J. Stang, V. V. Zhdankin *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123; (c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523; (d) P. Kiprof *ARKIVOC* **2005** *IV* 19-25.

## 1.2. Discusión de resultados.

### 1.2.1. Reacción de vinil diazocompuestos con iodosilbenceno en presencia de triflato de cobre(II) como catalizador: Síntesis de $\beta$ -oxo diazocompuestos.

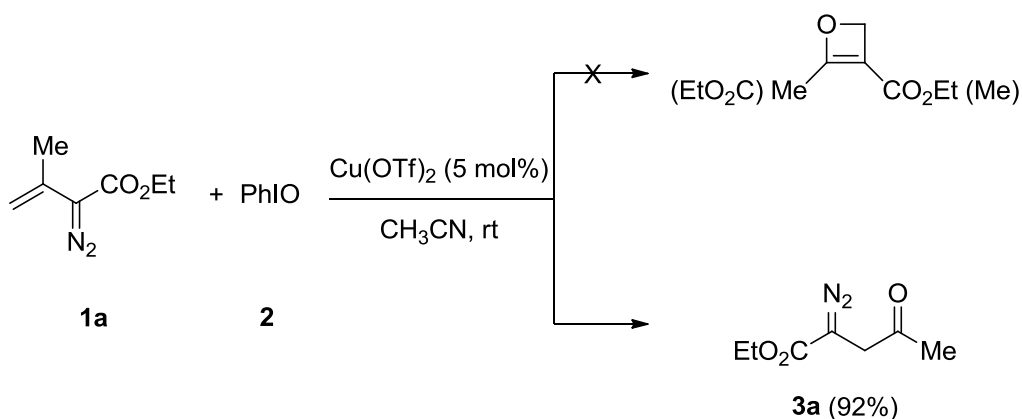
De acuerdo con el objetivo enunciado en el apartado anterior, para los estudios preliminares se seleccionó el diazocompuesto **1a** como sustrato modelo y se enfrentó a iodosilbenceno **2** en presencia de diversos complejos de cobre. Así, se comprobó que la agitación de una mezcla equimolecular del compuesto **1a**, iodosilbenceno **2** y triflato de cobre(II) (5 mol%) en acetonitrilo a temperatura ambiente condujo a la desaparición del diazocompuesto de partida en tan solo cinco minutos. Purificación rápida por cromatografía de columna (silica gel, hexano / acetato de etilo 5:1) permitió aislar un aceite amarillento cuyos espectros de resonancia magnética nuclear no concordaban con la estructura de heterociclo oxigenado de cuatro miembros esperado de acuerdo con los resultados mostrados en la Introducción de este capítulo. Un análisis cuidadoso de los espectros, así como la información de la reactividad química del compuesto obtenido,<sup>90</sup> nos permitió asignar al mismo la estructura de 2-diazo-3-oxobutanoato de etilo (**3a**) (**Esquema 1.6**). Este  $\beta$ -oxo diazocompuesto se obtuvo con excelente rendimiento (92%).<sup>91</sup>

---

<sup>90</sup> La reactividad del diazocompuesto **3a** y compuestos relacionados estructuralmente se discutirá en el apartado **1.2.3**.

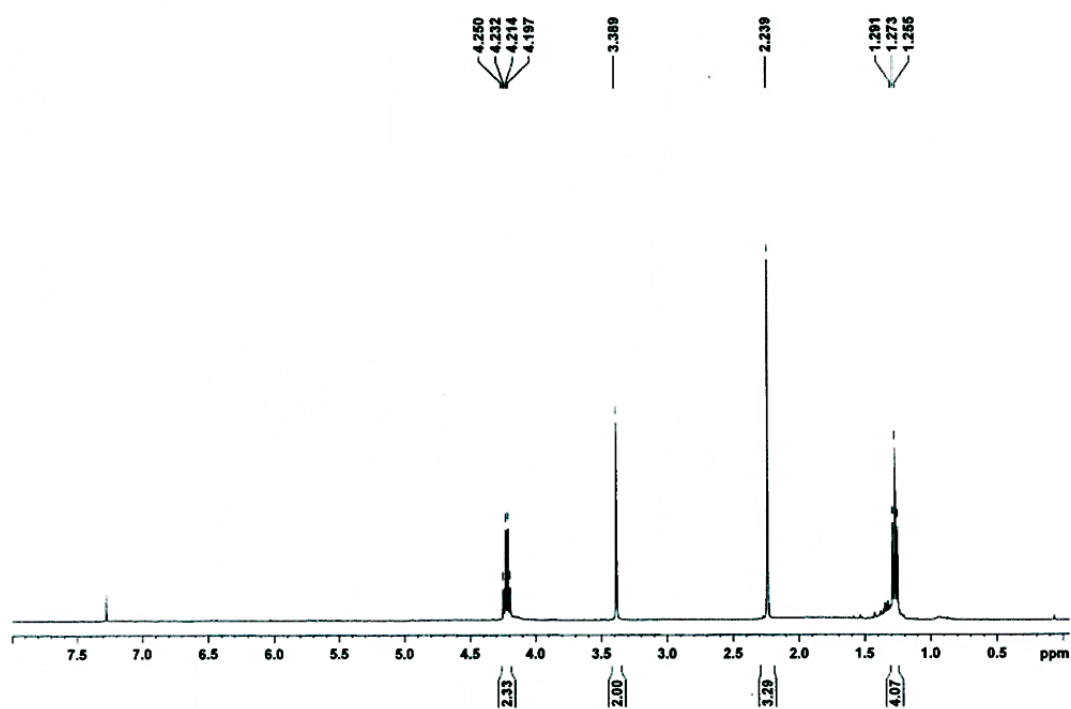
<sup>91</sup> Experimentos de control demostraron que la reacción no tiene lugar en ausencia del catalizador de cobre. Por otra parte, el empleo de otros catalizadores de cobre ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4][\text{BF}_4]$ ) y otros disolventes (tolueno, diclorometano, hexano) condujo a mezclas complejas de reacción o al aislamiento del compuesto **3a** en rendimientos muy bajos. Los resultados obtenidos cuando se emplearon alcoholes como disolvente se discutirán más adelante.





**Esquema 1.6.** *Reacción de diazocompuestos con iodosilbenceno catalizada por triflato de cobre(II): Resultados preliminares.*

A pesar de la simplicidad del compuesto obtenido, como se indicó anteriormente, la determinación de la estructura del compuesto **3a** no fue un asunto trivial. Así, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, **Figura 1.1**) era muy sencillo observándose las señales características del grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (cuartete a 4.22 ppm y triplete a 1.27 ppm) y dos singuletes a 2.24 ppm (CH<sub>3</sub>) y 3.39 ppm (CH<sub>2</sub>).



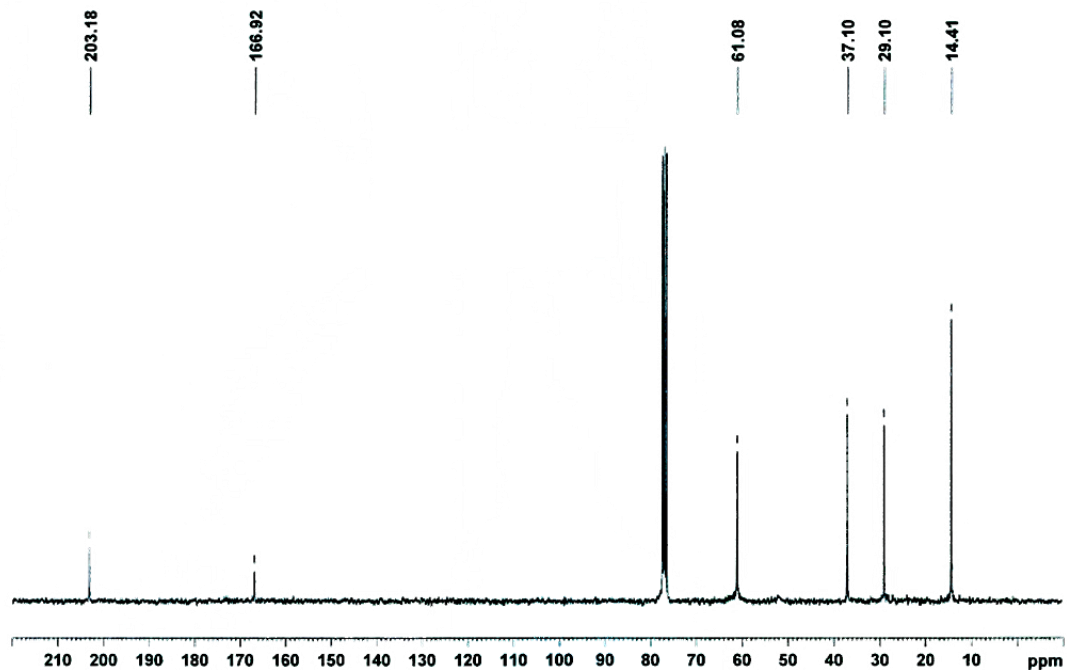
**Figura 1.1.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del diazocompuesto **3a**

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, **Figura 1.2**) las señales más características son las que aparecen a los siguientes desplazamientos: 203.2 (C, de acuerdo con el experimento DEPT), 166.9 (C), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ) y 29.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. Las señales correspondientes a la agrupación  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  se observan a desplazamientos habituales para la misma (61.1 y 14.4 ppm). Es necesario resaltar que en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN no se detecta la señal correspondiente al carbono de la función diazo.<sup>92</sup>

<sup>92</sup> Este hecho es habitual en la química de los diazocompuestos (véase por ejemplo, J. R. Manning *Synthesis and Reactions of Heterocycles in the Context of Rhodium Carbenoid Chemistry* 2008 Eds. ProQuest) y complicó inicialmente la determinación de la estructura del diazocompuesto **3a**.

### Discusión de resultados

Sin embargo, la presencia de una banda a  $2093\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de infrarrojo confirmó la presencia de la agrupación  $\text{C}=\text{N}_2$  en el compuesto **3a**.



**Figura 1.2.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) del diazocompuesto **3a**

La transformación del alquenil diazocompuesto **1a** en el  $\beta$ -oxo-diazocompuesto **3a** presenta algunos aspectos dignos de mención:

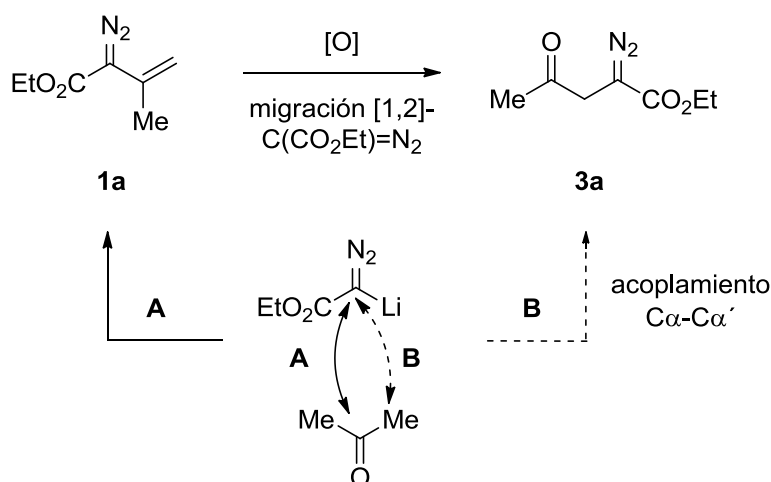
- Como se indicó anteriormente, la presencia de un grupo carbonilo en posición  $\beta$  respecto a la agrupación diazo representa un patrón de sustitución novedoso en la química de los diazocompuestos.

- En dicha transformación tiene lugar una transposición 1,2 de la función  $C(N_2)CO_2Et$  que migra del carbono que porta el grupo metilo al carbono adyacente. Este tipo de migración no tiene precedentes en la bibliografía.
- Además, sorprendentemente la función diazo sobrevive en las condiciones de reacción lo que puede permitir su posterior aprovechamiento sintético. Este hecho contrasta con la acentuada reactividad de  $\alpha$ -alquil  $\alpha$ -diazoésteres en presencia de complejos metálicos.<sup>93</sup>
- Finalmente, teniendo en cuenta que el diazocompuesto de partida **1a** se prepara por adición nucleófila del organolítico derivado del diazoacetato de etilo a la acetona seguida de deshidratación (**Esquema 1.7, vía A**),<sup>94</sup> es posible considerar la secuencia global que conduce al diazocompuesto **3a** como un acoplamiento formal  $C\alpha-C\alpha'$  en dos pasos entre los dos componentes (**Esquema 1.7, vía B**).

---

<sup>93</sup> El empleo de  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -diazoésteres requiere el uso de bajas temperaturas para evitar la formación del alqueno resultante de la formación del carbenoide metálico y posterior migración 1,2 de hidrógeno. Véase por ejemplo: A. DeAngelis, V. W. Shurtleff, O. Dmitrenko, J. M. Fox *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1650.

<sup>94</sup> Véase apartado **I.2.1.2**, pág. 17 de la Introducción de esta Memoria. También: A. Padwa, Y. S. Kulkarni, Z. Zhang *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144.

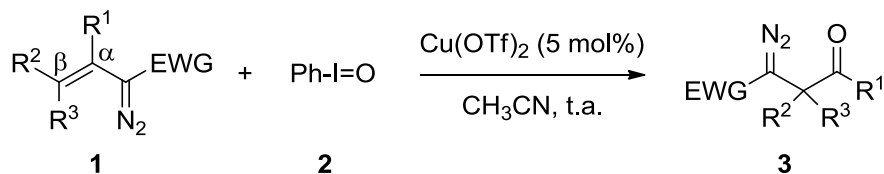


Por todas estas razones iniciamos un estudio orientado a conocer el alcance y las limitaciones de la nueva reacción hallada. En la **Tabla 1.1** se recogen los resultados de dicho estudio. Del análisis de los resultados que se muestran en la tabla cabe destacar que un sustituyente en la posición  $\alpha$  aumenta la eficiencia del proceso (compárense los resultados obtenidos con los diazo compuestos **1a** y **1b** mostrados en las entradas 1-3).<sup>95</sup> Por el contrario, un sustituyente alquilo en la posición  $\beta$  (diazo compuesto **1e**, entrada 4) aparentemente dificulta la reacción obteniéndose el producto de reagrupamiento **3c** con un rendimiento sensiblemente inferior, mientras que un grupo fenilo en la misma posición lleva a una mezcla compleja de reacción (diazo compuesto **1f**, entrada 5) y un grupo etoxicarbonil (diazo compuesto **1g**, entrada 6) la inhibe totalmente. Como se muestra en las entradas 7-9

<sup>95</sup> En este contexto el empleo de  $\alpha$ ,  $\beta$ , etc se refiere a la posición relativa del sustituyente y de la función diazo.

diazocompuestos  $\alpha,\beta$  disustituidos (diazocompuestos **1l-n**) resultaron sustratos adecuados en el proceso de reagrupamiento oxidante generando con rendimientos moderados los diazocompuestos **3d-f**. Contrariamente, el diazocompuestos  $\alpha,\beta$  disustituido **1ñ** (entrada 9) no condujo al producto de reagrupamiento, resultando inalterado tras largos tiempos (horas) de reacción. Por otra parte, de la comparación de las entradas 2 y 10 se concluye que un aumento del volumen en el sustituyente del éster tiene un fuerte impacto en la eficiencia del proceso. Por último, el reagrupamiento tiene lugar también cuando se emplea un diazocompuesto estabilizado con un grupo fosfonato (diazocompuesto **1j**, entrada 11) si bien en este caso no ha sido posible el aislamiento del diazocompuesto correspondiente sino el alqueno **4** resultante de una migración 1,2 de hidruro con pérdida de  $N_2$ .

**Tabla 1.1.** Reacción de alquénil diazocompuestos **1** con iodosilbenceno **2** en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalizador: Síntesis de  $\beta$ -oxo diazocompuestos **3**.

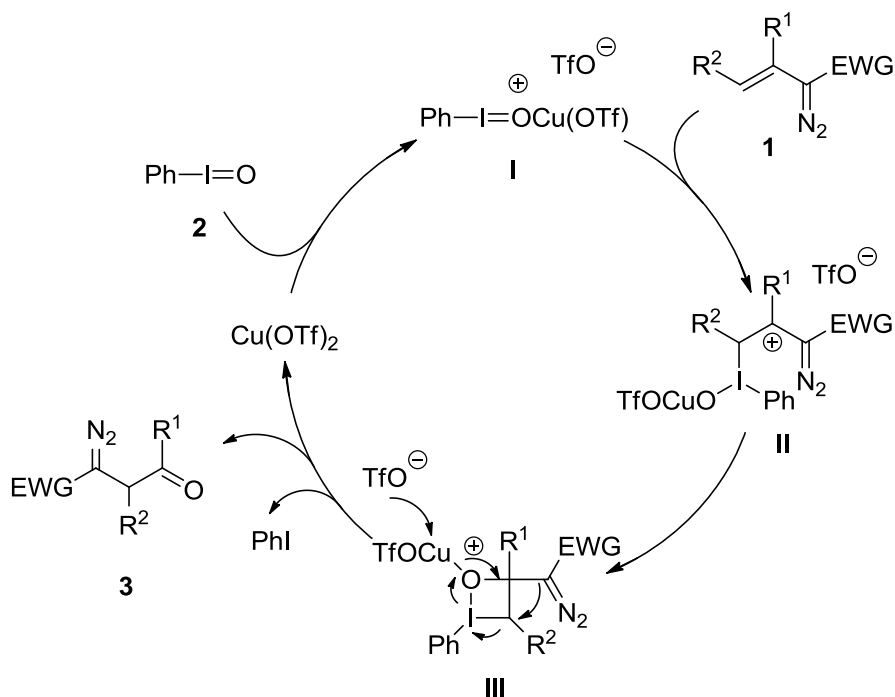


Ent.	Vinil diazocompuesto	Producto	Rend. % <sup>a</sup>		
1	<b>1a</b>	<b>3a</b>	92		
2	<b>1b</b>	<b>3b</b>	85		
3			<b>1b-D<sub>1</sub></b>	<b>3b-D<sub>1</sub></b>	75
4	<b>1e</b>	<b>3c</b>	58		
5	<b>1f</b>	Descomposición	-		
6	<b>1g</b>	No hay reacción	-		
7	<b>1l</b> (X = CH <sub>2</sub> )	<b>3d</b>	66		
8			<b>1m</b> (X = O)	<b>3e</b>	52
9			<b>1n</b> (X = NBoc)	<b>3f</b>	50
10	<b>1ñ</b>	No hay reacción	-		
11	<b>1h</b>	<b>3g</b>	43		
12	<b>1j</b>	<b>4</b>	68 <sup>b</sup>		

<sup>a</sup> Los rendimientos indicados corresponden a los productos aislados tras cromatografía de columna.

<sup>b</sup> Resultado del reagrupamiento y posterior migración 1,2 de hidruro con eliminación de N<sub>2</sub>.

En el **Esquema 1.8** se muestra una propuesta mecanística para la formación de los  $\beta$ -oxo diazocompuestos **3**.



**Esquema 1.8.** Propuesta mecanística para la formación de los  $\beta$ -oxo diazocompuestos **3**.

El proceso se iniciaría con la coordinación del cobre al oxígeno del iodosilbenceno para generar el intermedio **I**.<sup>96</sup> Un ataque nucleófilo del carbono  $\beta$  del

<sup>96</sup> La naturaleza exacta de los intermedios involucrados en las reacciones en las que se enfrentan iodosilbenceno y complejos de cobre(II) no está del todo aclarada. Véase por ejemplo C. C. Franklin, R. B. VanAtta, A. F. Tai, J. S. Valentine *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 814.



diazocompuesto **2** a la especie electrófila **I** conduciría a la formación del intermedio carbocatiónico **II**, que evolucionaría al cation oxonio de cuatro eslabones **III**. Esta especie, conduciría a la eliminación reductora de iodobenceno a través de una migración selectiva de tipo pinacolínico del grupo C(EWG)=N<sub>2</sub> con liberación del producto final de reagrupamiento **3** y regeneración de la sal de cobre(II).

### 1.2.2. Reacción de vinil diazocompuestos con iodossilbenceno en presencia de triflato de cobre(II) como catalizador en alcoholes como disolventes: Síntesis de β,β-dialcoxi diazocompuestos.

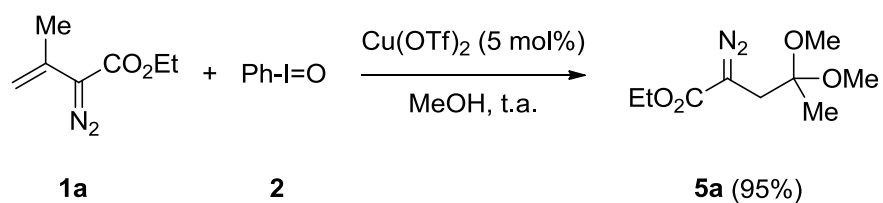
Como se ha mencionado en el apartado anterior,<sup>97</sup> durante el estudio de optimización de las condiciones de reacción se han ensayado otros disolventes. Cuando se lleva a cabo la reacción en *metanol*,<sup>98</sup> la reacción sigue un curso distinto al observado en acetonitrilo como demuestra el aislamiento del acetal **5a** con excelente rendimiento en la reacción del diazocompuesto **1a** con iodossilbenceno (**Esquema 1.9**). Sin embargo, la estructura del compuesto **5a** indica que una transposición del fragmento C(EWG)=N<sub>2</sub> análoga a la experimentada en acetonitrilo ha tenido lugar.<sup>99</sup>

---

<sup>97</sup> Véase ref. 91 pág. 71. Experimentos de control demostraron que la reacción no tiene lugar en ausencia del catalizador de cobre.

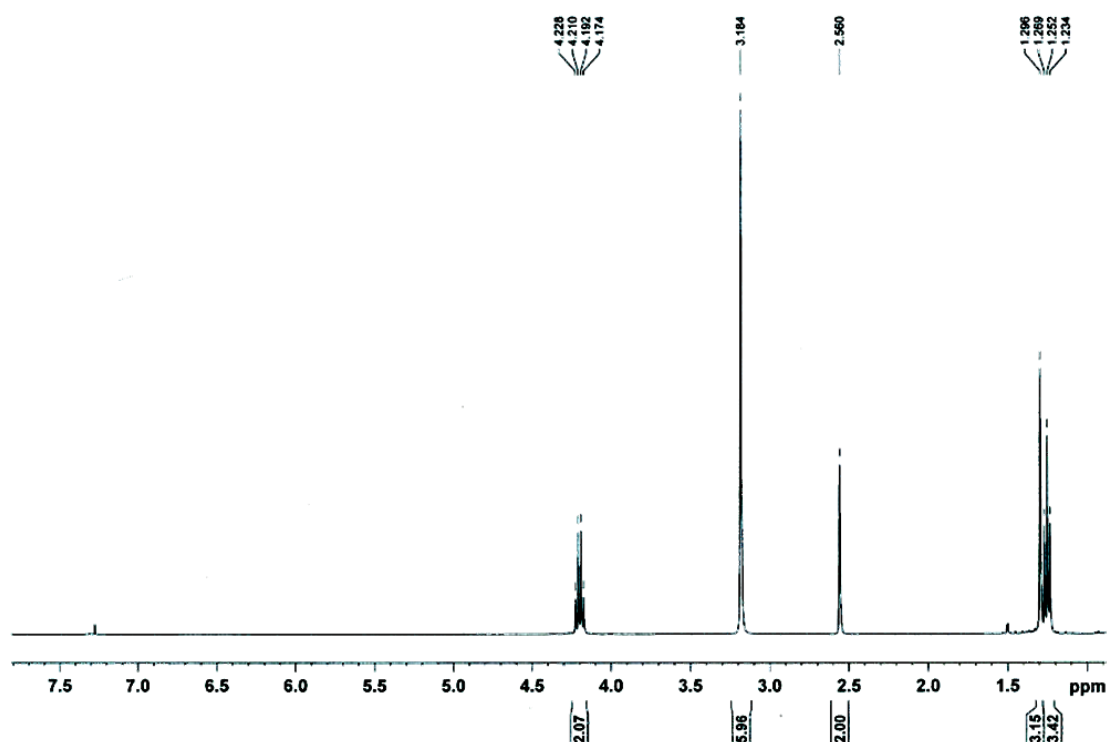
<sup>98</sup> El empleo de alcoholes como disolventes en reacciones de iodossilbenceno es una práctica común debido al fenómeno de solvólisis que produce especies solubles de tipo PhI(OR)<sub>2</sub>. Véase: B. C. Schardt, C. L. Hill *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 1563.

<sup>99</sup> Aparentemente, en la formación del acetal **5a** el compuesto carbonílico **3a** no es un precursor ya que éste se mantiene inalterado cuando se agita en metanol en presencia de cantidades catalíticas de Cu(OTf)<sub>2</sub> (tanto en ausencia como en presencia de iodossilbenceno). Como se discutirá más adelante, este hecho nos lleva a postular la formación previa de PhI(OMe)<sub>2</sub>.



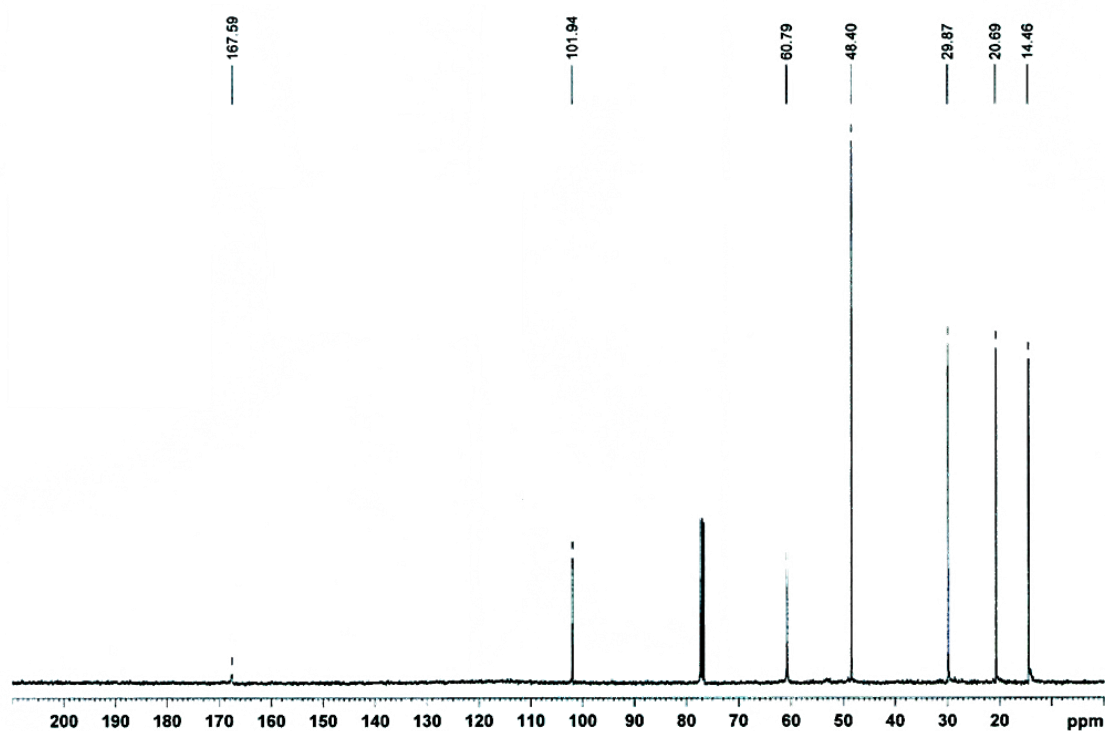
**Esquema 1.9.** *Curso de la reacción del diazocompuesto **1a** con yodobenceno en presencia de cantidades catalíticas de Cu(OTf)<sub>2</sub> en metanol.*

La estructura del compuesto **5a** se determinó mediante el análisis de sus espectros de RMN. Así, en la **Figura 1.3**, se muestra el espectro de protón del producto **5a** en el que destaca un singulete a 3,18 ppm correspondiente a los dos metilos equivalentes de los dos grupos alcoxi y un singulete a 2,56 ppm que corresponde al CH<sub>2</sub> en la posición α al diazo. Finalmente se observa también la señal relativa al metilo en β al diazo (1,30 ppm) y las señales características del éster etílico (CH<sub>2</sub> a 4,20 ppm y CH<sub>3</sub> a 1,25 ppm).



**Figura 1.3.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del diazocompuesto **5a**

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, **Figura 1.4**) las señales más características son las que aparecen a los siguientes desplazamientos: 101,9 (C), 48,4 ( $\text{CH}_3$ ), 29,9 ( $\text{CH}_2$ ) y 20,7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. Las señales correspondientes a la agrupación  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  aparecen a desplazamientos habituales para la misma (60,8 y 14,5 ppm) así como la del carbono cuaternario correspondiente al  $\text{C}=\text{O}$  del éster (167,6 ppm). Al igual que en el caso de los compuestos **3** discutidos en el apartado anterior, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN no se observa la señal correspondiente al carbono de la función diazo.



**Figura 1.4.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) del diazocompuesto **5a**

Dado que la preparación de dialcoxi diazocompuestos mediante metodologías alternativas no parece un proceso trivial,<sup>100</sup> consideramos el acceso directo a este tipo de compuestos una aportación interesante en el contexto de la preparación de nuevos compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos funcionalizados en la posición  $\gamma$  y, por ello, se decidió extender el estudio a otros alcoholes y vinil diazocompuestos. En la **Tabla 1.2** se muestran los resultados obtenidos. El proceso tolera alcoholes primarios

<sup>100</sup> La mayoría de los métodos de preparación de acetales requieren condiciones de reacción que serían, en principio, incompatibles con la función diazo.

### *Discusión de resultados*

(MeOH, CD<sub>3</sub>OD, EtOH), y secundarios (*i*PrOH).<sup>101</sup> Además, la reacción es compatible con la presencia de insaturaciones en el alcohol (alcohol alílico). Por lo que se refiere a la sustitución en la agrupación vinilo del diazocompuesto, el proceso transcurre de manera eficiente con diazocompuestos no sustituidos en la posición adyacente a la función diazo y con sustituyentes alquilo y arilo. Sin embargo, diazocompuestos sustituidos en la posición β o disustituidos no han sido sustratos adecuados en este proceso. Por otra parte, ha sido posible la variación del grupo estabilizante del diazocompuesto extendiendo la reacción a los diazocompuestos sustituidos con un grupo acetilo (**1i**, entrada 9) y fosfonato (**1j**, entrada 10).<sup>102</sup>

---

<sup>101</sup> La reacción con un alcohol terciario representativo, el *t*BuOH, parece inicialmente proceder según las pautas descritas para los alcoholes primarios y secundarios. Sin embargo, en este caso no ha sido posible la obtención del correspondiente acetal observando una rápida descomposición en los procesos de aislamiento y purificación cromatográfica. Este proceso de descomposición tiene lugar con un notable desprendimiento de calor y un cambio drástico del color (de verde brillante a rojo oscuro).

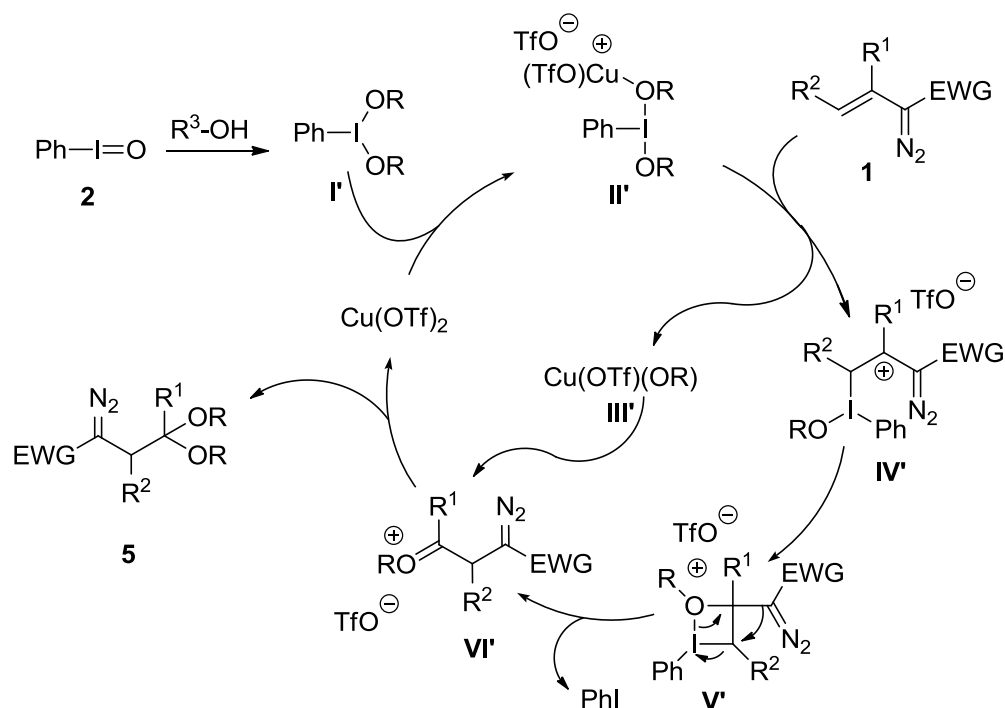
<sup>102</sup> Los ésteres de tipo diazometilfosfonato son precursores de ciclopropil fosfonatos, una clase de compuestos con potencial actividad biológica: H. M. L. Davies, G. H. Lee *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117.

**Tabla 1.2.** Síntesis de  $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos. Resultados obtenidos.

Ent.	Vinil diazocompuesto	Alcohol	Producto	Rend. % <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	MeOH	<b>5a</b>	95
2	<b>1a</b>	CD <sub>3</sub> OD	<b>5a-D<sub>6</sub></b>	95
3	<b>1a</b>	EtOH	<b>5b</b>	72
4	<b>1a</b>	<i>i</i> PrOH	<b>5c</b>	55
5	<b>1a</b>		<b>5d</b>	61
6, 7	<b>1b</b> <b>1b-D<sub>1</sub></b>	MeOH	<b>5e</b> <b>5e-D<sub>1</sub></b>	55 62
8	<b>1c</b>	MeOH	<b>5f</b>	60
9	<b>1i</b>	MeOH	<b>5g</b>	64
10	<b>1j</b>	MeOH	<b>5h</b>	66

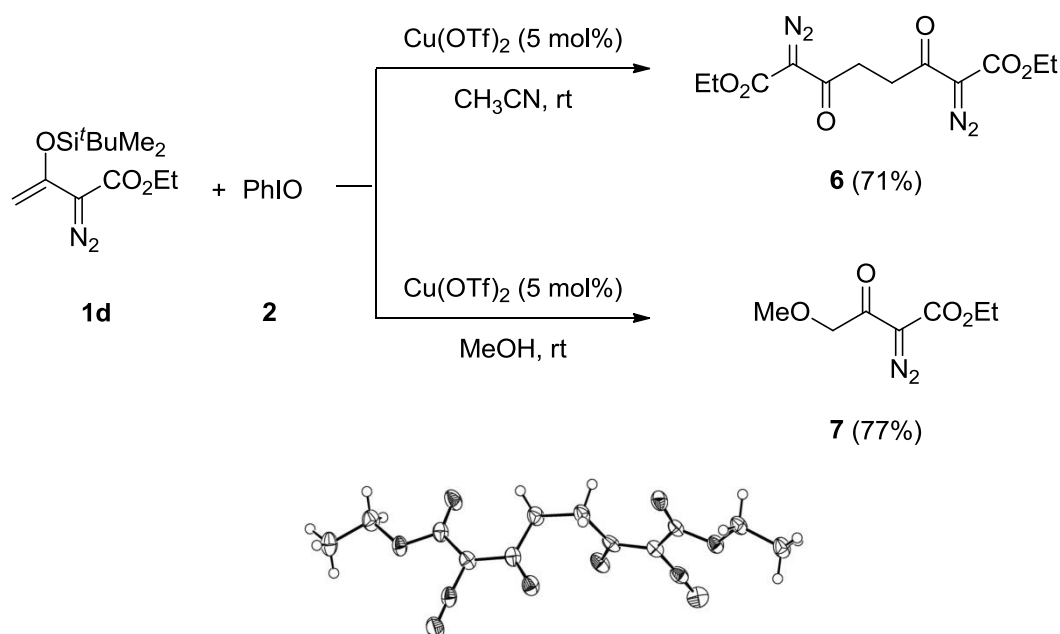
<sup>a</sup> Los rendimientos corresponden a los productos aislados tras cromatografía de columna.

En el **Esquema 1.10** se muestra una justificación mecanística para la formación de los diazocompuestos **5** y que difiere ligeramente de la propuesta para los  $\beta$ -oxo diazocompuestos **3**. Inicialmente, la solvólisis del yodobenceno originaría una especie de iodo hipervalente  $\text{PhI}(\text{OR})_2$  **I'** que en presencia de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  conduciría a la formación del complejo **II'**. El ataque nucleófilo del carbono  $\beta$  del diazocompuesto sobre este intermedio originaría una especie carbocatiónica **IV'** con liberación de la especie metálica **III'**. La ciclación de la especie **IV'**, para proporcionar el intermedio **V'** y el reordenamiento pinacolínico de este último, llevarían a la formación de la especie **VI'** por la eliminación reductora de yodobenceno. El ion oxonio **VI'** sufriría un ataque nucleófilo por la especie **III'** que daría lugar a la formación del acetal final y a la regeneración del catalizador de cobre(II).



**Esquema 1.10.** Propuesta mecanística para la formación de los  $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos **5**.

Posteriormente, y con el propósito de extender el reagrupamiento oxidante a otros diazocompuestos, se sometió al sililoxi diazoacetato **1d** a las condiciones de reacción descritas anteriormente. Sin embargo, la reacción no condujo a los productos de reagrupamiento esperados, aislándose con buenos rendimientos tras purificación cromatográfica el compuesto dimérico **6** (cuando la reacción se llevó a cabo en acetonitrilo) y el diazocompuesto **7** (cuando la reacción transcurrió en metanol) (**Esquema 1.11**). Cabe destacar que, desde un punto de vista meramente conceptual, la formación de los compuestos **6** y **7** no es especialmente relevante ya que procesos análogos han sido descritos en el tratamiento de sililenoléteres con iodosilbenceno en presencia de ácidos de *Lewis*.<sup>103</sup>



**Esquema 1.11.** Reacción del diazocompuesto **1d** con iodosilbenceno catalizada por triflato de cobre(II) y estructura de difracción de rayos X del compuesto **6**.

<sup>103</sup> V. V. Zhdankin, M. Mullikin, R. Tykwinski, B. Berglund, R. Caple, N. S. Zefirov, A. S. Koz'min *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2605.



### 1.2.3 Estudio de la reactividad de los $\beta$ -oxo- y $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos: Resultados preliminares.

Una vez investigado el alcance de los procesos sintéticos que llevaron a la formación de una nueva familia de diazocompuestos funcionalizados con grupos carbonílicos en la posición  $\beta$  respecto a la función diazo, se ha explorado de forma preliminar el potencial sintético de estos sustratos. Cabe destacar que el novedoso sistema  $\gamma$ -oxo  $\alpha$ -diazocarbonílico puede considerarse como un compuesto 1,4 dicarbonílico potencialmente funcionalizable de manera selectiva en una de las posiciones  $\alpha$ -carbonílicas.<sup>104</sup>

#### 1.2.3.1. Reactividad de la agrupación diazo.

Como se indicó con anterioridad, la presencia de la función diazo en los compuestos preparados permite el aprovechamiento sintético de la misma mediante metodologías bien establecidas en la bibliografía. Consecuentemente, de cara a demostrar el potencial de los nuevos diazocompuestos preparados en los apartados anteriores se han seleccionado una serie de reacciones clásicas de diazocompuestos estabilizados por grupos electrón atractores. Este estudio preliminar se ha llevado a cabo empleando el diazocompuesto **3a** como sustrato modelo.

---

<sup>104</sup> Para una selección de publicaciones recientes sobre la síntesis regioselectiva de  $\gamma$ -ceto-ésteres véase: (a) G. N. Gururaja, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2048; (b) W. Wang, B. Xu, G. B. Hammond *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640; (c) W.-J. Zhao, M. Yan, D. Huang, S.-J. Ji *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5585. Para la síntesis de este tipo de alquenos por acoplamiento cruzado con diazocompuestos, véase: ref. 84, pág. 67.

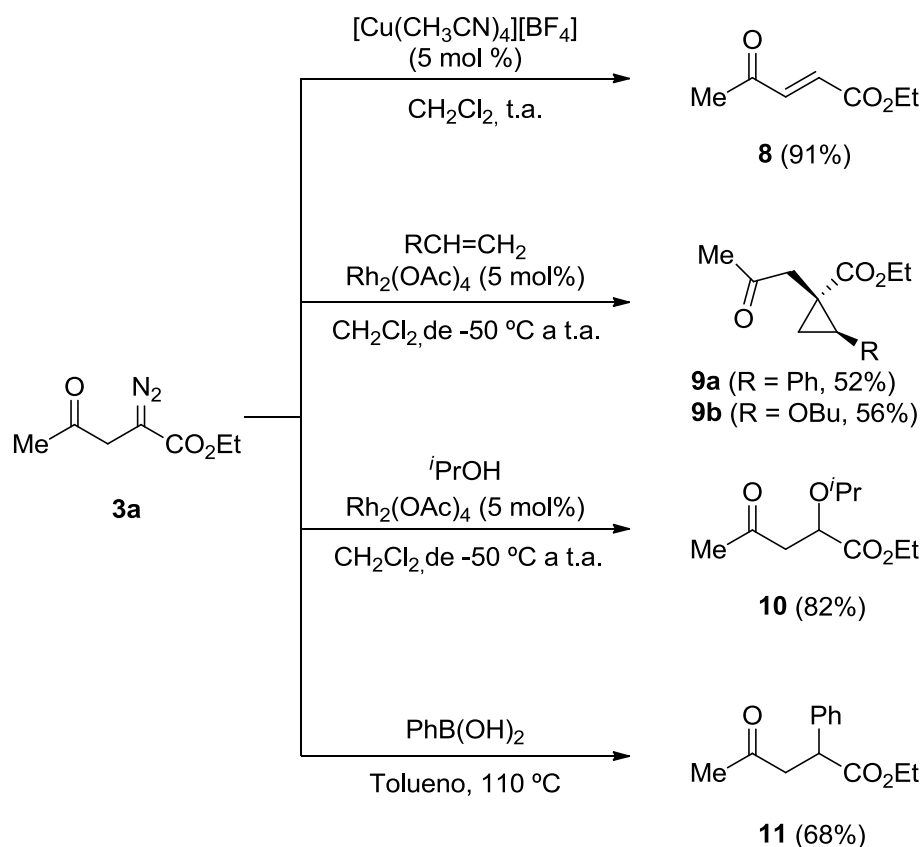
En el **Esquema 1.12** se muestran los resultados obtenidos en cuatro procesos paradigmáticos en la química de los diazocompuestos. Los tres primeros procesos implican la generación inicial de un carbenoide metálico que evoluciona a los productos finales mediante migración 1,2 de hidruro, adición a alquenos e inserción en el enlace oxígeno-hidrógeno, respectivamente. La última aproximación a la reactividad del sustrato modelo supone la creación de enlaces carbono-carbono mediante una metodología libre de metal recientemente descrita en nuestro grupo de investigación.<sup>105</sup>

Así, cuando a una disolución del compuesto **3a** en diclorometano a temperatura ambiente se añade una cantidad catalítica del complejo de cobre(I) [Cu(MeCN)<sub>4</sub>][BF<sub>4</sub>] se obtiene con excelente rendimiento el alqueno **8** resultante de la formación del carbenoide de cobre y posterior migración 1,2 de hidruro. Este proceso transcurre con total estereoselectividad obteniéndose exclusivamente el isómero *E*.<sup>106</sup>

---

<sup>105</sup> J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494.

<sup>106</sup> La descomposición térmica del compuesto **3a** (tolueno, 110 °C) conduce igualmente al alqueno **8** aunque con moderada estereoselectividad (relación *Z/E* = 4:1). Por otra parte, el empleo de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> originó el alqueno *Z* pero con un rendimiento muy bajo (inferior al 10%). La preferencia por el isómero *Z* es este tipo de procesos está documentada en la bibliografía: véase ref. 5 pág. 9.



**Esquema 1.12.** Reactividad del compuesto **3a** través de la función diazo

Como se ha descrito en la Introducción de esta Memoria, la reacción de ciclopropanación de alquenos es, sin duda, una de las reacciones más emblemáticas de los carbenoides metálicos generados a partir de diazocompuestos. En consecuencia, se enfrentó al diazocompuesto **3a** a dos alquenos representativos (estireno y butilviniléter) en presencia de cantidades catalíticas de  $Rh_2(OAc)_4$  (5 mol%) en diclorometano a baja temperatura. Tras eliminación de disolventes y

purificación cromatográfica se obtuvieron los derivados de ciclopropano **9a** y **9b** con rendimientos moderados pero total estereoselectividad.<sup>107</sup>

Unas condiciones de reacción análogas permitieron obtener con buen rendimiento (82%) el compuesto **10** resultante de la inserción del carbenoide de rodio en el enlace oxígeno-hidrógeno del isopropanol.<sup>108</sup>

Por último, el calentamiento a 110 °C en ausencia de metal de una disolución en tolueno del diazocompuesto **3a** y el ácido fenilborónico condujo a la formación del cetoéster **11** con un rendimiento del 68% tras purificación cromatográfica.<sup>109</sup> A diferencia de los escasos ejemplos descritos en la bibliografía de este tipo de procesos, esta reacción no precisa de una base en el medio de reacción.<sup>110</sup>

### 1.2.3.2. Reactividad a través de la función carbonilo.

Una vez explorada la reactividad de la función diazo nos pareció interesante abordar la manipulación selectiva de la función carbonilo. En este sentido, se seleccionó como objetivo la reducción del grupo carbonilo con borohidruro de sodio por dos motivos fundamentales. En primer lugar por tratarse de una reacción clásica

---

<sup>107</sup> La ciclopropanación de alquenos a partir de  $\alpha$ -alquil  $\alpha$ -diazooésteres ha sido descrita recientemente por Fox y colaboradores: P. Panne, A. DeAngelis, J. M. Fox *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2987.

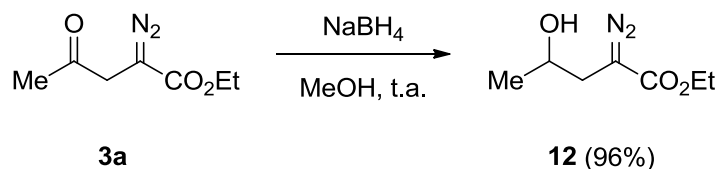
<sup>108</sup> Para una revisión sobre inserciones O-H de carbenos y carbenoides derivados de  $\alpha$ -diazocarbonilos y sus aplicaciones sintéticas véase: D. J. Miller, C. J. Moody *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.

<sup>109</sup> Otros ácidos borónicos ensayados condujeron igualmente a los productos de acoplamiento pero con rendimientos sensiblemente inferiores (22-34%).

<sup>110</sup> Véase ref. 105, pág. 109. Un ejemplo adicional de acoplamiento de diazocompuestos y compuestos de boro en un proceso libre de metal: C. Peng, W. Zhang, G. Yan, J. Wang *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.

que generalmente transcurre en condiciones suaves de reacción y conduce a los productos de reacción con elevados rendimientos. Adicionalmente, los hidroxidiazocompuestos resultantes ampliarían la familia de diazocompuestos funcionalizados potencialmente interesantes desde el punto de vista sintético.

Así, cuando se llevó a cabo la reacción del diazocompuesto **3a** con un exceso de borohidruro de sodio en metanol como disolvente se aisló con un rendimiento prácticamente cuantitativo el hidroxidiazocompuesto **12** (**Esquema 1.13**). Esta reacción transcurrió con total quimioselectividad no afectando a las funciones diazo y éster del sustrato de partida.



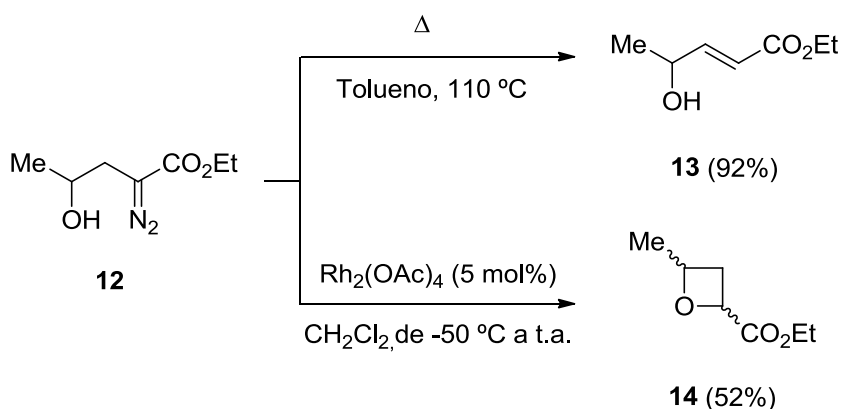
**Esquema 1.13.** Reducción de la función carbonilo del compuesto **3<sup>a</sup>**

La posibilidad de acceder a  $\gamma$ -hidroxidiazocompuestos de una manera altamente eficiente nos llevó a explorar brevemente su reactividad.

En primer lugar se investigó la estabilidad térmica del compuesto **12** comprobando que el calentamiento a 110 °C en tolueno conduce al alcohol alílico **13** con excelente rendimiento y con total estereoselectividad (**Esquema 1.14**).

Por otra parte, la presencia en el compuesto **13** de un grupo hidroxilo libre en la posición  $\beta$  a la función diazo nos llevó a considerar la posibilidad de una inserción

intramolecular en el enlace oxígeno-hidrógeno, que conduciría al anillo de oxetano.<sup>111</sup> Con este fin se llevó a cabo la reacción del compuesto **12** con cantidades catalíticas de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (5 mol%) en diclorometano a baja temperatura obteniéndose el producto esperado de inserción intramolecular **14** como mezcla 1:1 de isómeros con un rendimiento del 52%.<sup>112</sup>



**Esquema 1.13.** Reactividad del hidroxidi azocompuesto **12**.

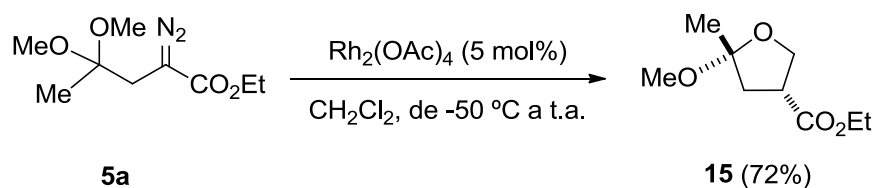
### 1.2.3.3. Reactividad de los $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos.

Por último, nos planteamos si los  $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos **5** pudieran ser precursores de derivados de tetrahydrofuranos mediante reacciones de inserción en el

<sup>111</sup> Revisión reciente acerca de la importancia del anillo de oxetano en química médica: J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Muller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052.

<sup>112</sup> Es evidente que estos resultados preliminares requieren un considerable esfuerzo experimental de optimización y generalización.

enlace carbono-hidrógeno intramoleculares. De nuevo los estudios preliminares se llevaron a cabo empleando  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (5 mol%) en diclorometano a baja temperatura. Así, partiendo del diazocompuesto **5a** se aisló el tetrahidrofurano funcionalizado **15** como un único estereoisómero con un rendimiento del 72%.<sup>113</sup>



**Esquema 1.14.** *Ciclación intramolecular de  $\beta,\beta$ -dialcoxi diazocompuestos.*

#### 1.2.3.4. Reactividad de los nuevos diazocompuestos preparados: una reflexión final.

No cabe duda de que, a pesar de los resultados mostrados en las secciones anteriores, el potencial sintético de los nuevos diazocompuestos queda en la actualidad ampliamente inexplorado. No es sin embargo aventurado señalar que un estudio más exhaustivo de la reactividad de los mismos puede conllevar el futuro hallazgo de transformaciones novedosas y originales tanto en el campo del desarrollo de nuevas metodologías sintéticas como en la síntesis de moléculas de origen natural o de interés farmacéutico.

<sup>113</sup> La configuración relativa de los estereocentros del dihidrofurano **15** se determinó mediante experimentos NOESY.

En particular, cabe destacar que la preparación del oxetano **14** y del tetrahidrofurano **15** constituyen prometedores resultados preliminares en los que se pone de manifiesto la sinergia entre los dos grupos funcionales (funciones diazo y oxigenada) presentes en estos nuevos diazocompuestos a una distancia entre ellos totalmente novedosa. Se demuestra así que es posible realizar transformaciones que involucran simultáneamente a los dos grupos funcionales.



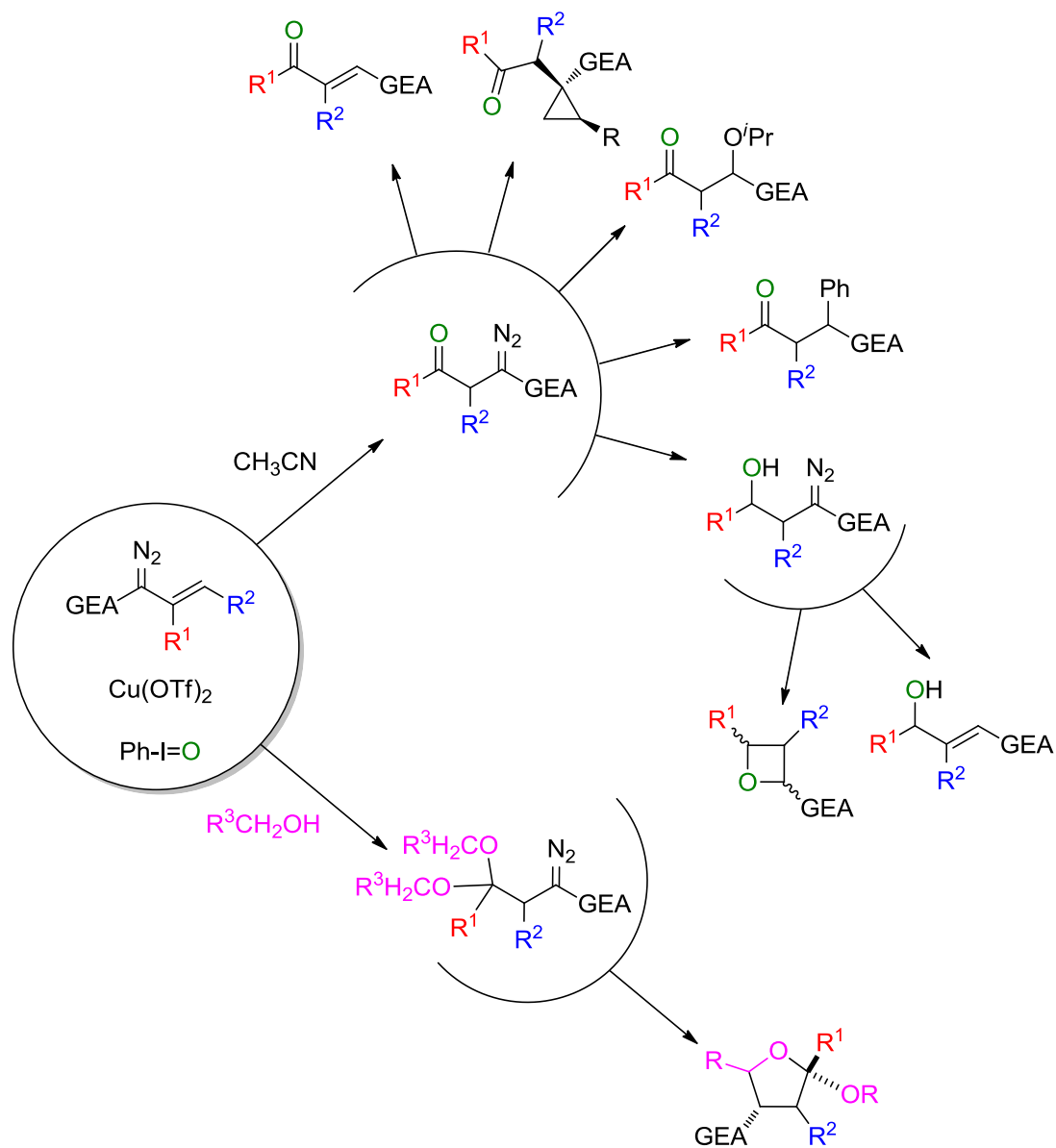


### 1.3. Conclusiones.

1. En este capítulo se describe la reacción de diazoalquenos con iodossilbenceno en presencia de cantidades catalíticas de triflato de cobre(II). Este proceso, en el que tiene lugar un reagrupamiento 1,2 del fragmento C(N<sub>2</sub>)EWG, ha permitido el acceso a una nueva familia de diazocompuestos funcionalizados en la posición β.
2. El estudio de la reactividad de los nuevos diazocompuestos ha permitido obtener unos resultados preliminares muy prometedores.



1.4. Resumen gráfico.





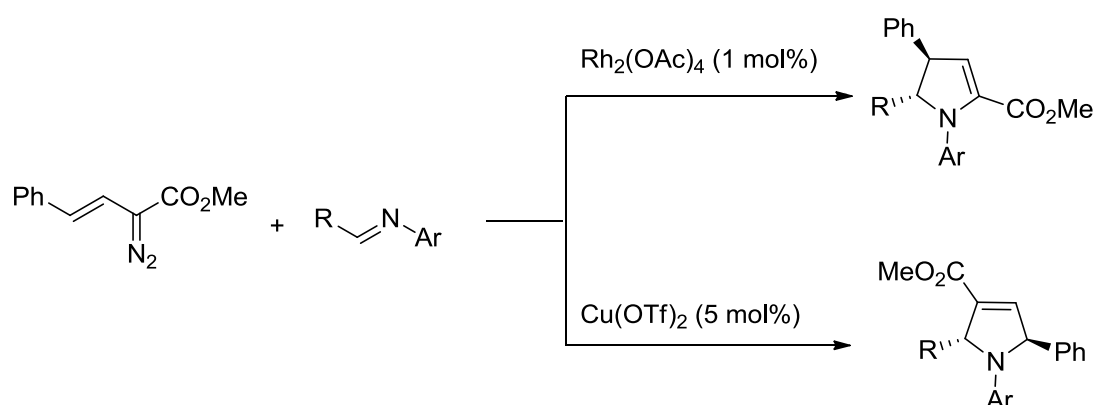
## CAPÍTULO 2

*Ciclación [3+2] de diazoalquenos y piridinas catalizada por bromuro de cobre(I): síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas.*



## 2.1. Antecedentes e hipótesis inicial

Como se comentó en la Introducción general de esta Memoria el grupo del profesor *Doyle* describe en 2003 la reacción de vinil diazocompuestos con *N*-arilaldiminas en presencia de cantidades catalíticas de complejos de rodio y de cobre.<sup>114</sup> Este proceso conduce a dihidropirroles resultantes de una ciclación formal [3+2] y la regioquímica del mismo depende del catalizador empleado (**Esquema 2.1**). Para justificar la diferente regioquímica los autores proponen mecanismos distintos para la reacción catalizada por rodio y por cobre. Así, la reacción catalizada por el complejo de rodio implicaría la formación inicial del carbenoide de rodio por descomposición del diazocompuesto, posterior ataque del nitrógeno de la imina al carbono electrófilo carbénico y ciclación final del iluro resultante. Por el contrario, el catalizador de cobre actuaría como un ácido de *Lewis* coordinándose a la imina y favoreciendo el ataque del carbono de la función diazo. Una ciclación final con desprendimiento de dinitrógeno conduciría al dihidropirrol regioisomérico.



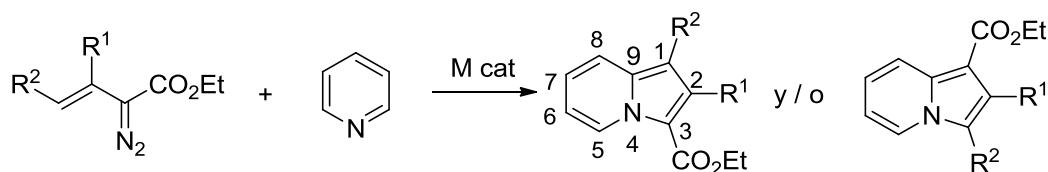
**Esquema 2.1.** *Ciclación [3+2] de vinil diazocompuestos con *N*-arilaldiminas catalizada por complejos de rodio y cobre.*

<sup>114</sup> Véase la referencia 32 a página 27 de la Introducción general de esta Memoria.



## Antecedentes

Inspirados por este estudio, el objetivo que nos marcamos fue evaluar la viabilidad de una ciclación [3+2] análoga en la reacción de vinil diazocompuestos con piridinas en presencia de diversos complejos metálicos. Los cicloaductos [3+2] inicialmente formados poseerían la estructura de dihidroindolizina que previsiblemente evolucionarían en el medio de reacción hacia las indolizinas correspondientes (**Esquema 2.2**).



**Esquema 2.2.** *Objetivo del estudio.*

El estudio que se pretendía abordar presentaba interés desde diversos puntos de vista:

- El anillo de piridina ocupa una posición central en la química de la coordinación y en catálisis. Así, se han descrito en la literatura numerosos complejos de diferentes metales con ligandos que contienen el anillo de piridina. En aparente contradicción con la fácil formación de complejos, el número de transformaciones del esqueleto de piridina catalizadas por metales de transición es muy escaso y, en general, estos procesos requieren condiciones de reacción drásticas o un patrón de sustitución

específico en el anillo.<sup>115</sup> Por esta razón, la activación de la piridina y sus derivados constituye un objetivo importante en síntesis orgánica.

- Por otra parte, las indolizinas son compuestos bicíclicos aromáticos que han atraído un notable interés teórico debido a su característica estructura electrónica.<sup>116</sup> Además, este anillo heterocíclico está presente en un buen número de compuestos con importantes actividades farmacológicas.<sup>117</sup> Adicionalmente, algunas indolizinas muestran una intensa fluorescencia

---

<sup>115</sup> Selección de contribuciones en el campo de la activación catalítica de piridinas: (a) A. M. Berman, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926; (b) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5332; (c) Y. Nakao, K.S.Kanyiva, T.Hiyama *J. Am. Chem. Soc.* **2008** *130*, 2448; (d) D. F. Fischer y R. Sarpong *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926.

<sup>116</sup> (a) D. A. Maiboroda, E. V. Babaev, K. Jug, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7100; (b) W. Flitsch *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, **1984**, *4*, 443. (c) J. H. Swinborne, G. Klinkert *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press: London, **1979**; *23*, 103.

<sup>117</sup> (a) H. Malonne, J. Hanuise, Fontaine, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 241; (b) J. Gubin, J. Luchetti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatlain *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981; (c) K. Kitadokoro, S. Hagishita, T. Sato, M. Ohtani, K. Miki *J. Biochem.* **1998**, *123*, 619; (d) S. Medda, P. Jaisankar, R. K. Manna, B. Pal, V. S. Giri, M. K. Basu *J. Drug Target.* **2003**, *11*, 123; (e) L. D. Bolle, G. Andrei, R. Snoeck, Y. Zhang, A. V. Lommel, M. Otto, A. Bousseau, C. Roy, E. D. Clercq, L. Naesens *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *67*, 325; (f) M. Y. Ebeid, S. M. El Moghazy Aly, M. M. Hanna, F. A. Romeih, F. Barsoum, *Bull. Fac. Pharm.* **1997**, *35*, 171; (g) F. Campagna, A. Carotti, G. Casini, M. Macripo *Heterocycles* **1990**, *31*, 97; (h) K. Olden, P. Breton, K. Grzegorzewski, Y. Yasuda, B. L. Gause, O. A. Creaipe, S. A. Newton, S. L. White *Pharmacol. Ther.* **1991**, *50*, 285; (i) J. P. Jaffrezou, T. Levade, O. Thurneyssen, M. Chiron, C. Bordier, M. Attal, P. Chatelain, G. Laurent *Cancer Res.* **1992**, *52*, 1352; (j) M. Artico, S. Massa, G. Stefancich, R. Silvestri, R. Di Santo, F. Corelli *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 503; (k) M. Bols, V. H. Lillielund, H. H. Jensen, X. Liang *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515; (l) W. H. Pearson, L. Guo *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8267. (m) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

en la región visible del espectro electromagnético.<sup>118</sup> Sin embargo, la investigación de las propiedades electrónicas, ópticas y farmacológicas de las indolizinas se ha visto dificultada por la falta de métodos de síntesis eficientes y generales para acceder a indolizinas con grupos funcionales en posiciones específicas del anillo. Por este motivo, y aunque en la bibliografía se hayan descrito numerosas aproximaciones al núcleo de indolizina,<sup>119</sup> el desarrollo de nuevos métodos para la síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas es altamente deseable.

---

<sup>118</sup> (a) A. Vlahovici, M. Andrei, I. Druta, *J. Lumin.* **2002**, *96*, 279; (b) A. Vlahovici, I. Druta, M. Andrei, M. Cotlet, R. Dinica *J. Lumin.* **1999**, *82*, 155; (c) H. Sonneschein, G. Hennrich, U. Resch-Genger, B. Schulz, *Dyes Pigments* **2000**, *46*, 23-7; (d) A. V. Rotaru, I. D. Druta, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798; (e) A. Rotaru, I. Druta, E. Avram, R. Danac *ARKIVOC* **2009**, *XIII*, 287-299.

<sup>119</sup> (a) Katrizky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H.-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618; (b) I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876; (c) D. Chernyak, S. B. Gadamsetty, V. Gevorgyan *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307; (d) B. Yang, Y. Zhou, H. Zang, J. Chen, Y. Liu *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783; (e) A. R. Hardin, R. Sarpong *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547; (f) I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433; (g) C. R. Smith, E. M. Bunnelle, A. J. Rhodes, R. Sarpong *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1169; (h) T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868; (i) I. V. Seregin, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050; (j) J. Jr. Kaloko, A. Hayford *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4305. (k) N. A. Morra, C. L. Morales, B. Bajitos, X. Wang, H. Jang, J. Wang, M. Yu, B. L. Pagenkopf *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2385; (l) D. Basavaiah, B. Devendar, D. V. Lenin, T. Satyanarayana *Synlett*, **2009**, 411; (m) B. Viswambharan, K. Selvakumar, S. Madhavan, S. Shanmugam *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2108.

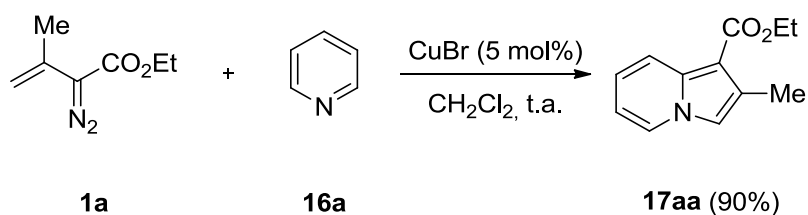
## 2.2. Discusión de resultados.

### 2.2.1. Tratamiento de vinil diazocompuestos y piridinas en presencia de bromuro de cobre(I) como catalizador: Estudios iniciales.

Para los estudios preliminares se seleccionó como sustrato el isopropenil diazoacetato de etilo (**1a**) y se enfrentó a cantidades equimoleculares de piridina (**16a**) en diclorometano a temperatura ambiente en presencia de diversos catalizadores metálicos (5 mol%). Dado que, como se mostró en la Introducción general de esta Memoria, complejos de rodio habían sido empleados muy exitosamente en numerosas transformaciones catalíticas de vinil diazocompuestos y tomando también en consideración el precedente del grupo del profesor *Doyle* mencionado en la introducción de este Capítulo, este estudio se inició utilizando acetato de rodio como catalizador. Sorprendentemente, el empleo de este complejo no condujo a ningún producto de reacción recuperándose el diazocompuesto de partida incluso después de tiempos prolongados. Muy probablemente, la piridina se coordina al centro metálico originando una especie no activa catalíticamente. Como se comentará más adelante, otros metales como Pd, Ni, Ag, Au tampoco proporcionaron buenos resultados. Sin embargo el empleo de CuBr condujo a la indolizina **17aa** con un excelente rendimiento (90 %) tras una simple filtración por celita (**Esquema 2.3**). Esta reacción de ciclación formal [3+2] entre el diazocompuesto **1a** y la piridina transcurre con total regioselectividad no detectándose en el crudo de reacción el regioisómero alternativo.<sup>120</sup>

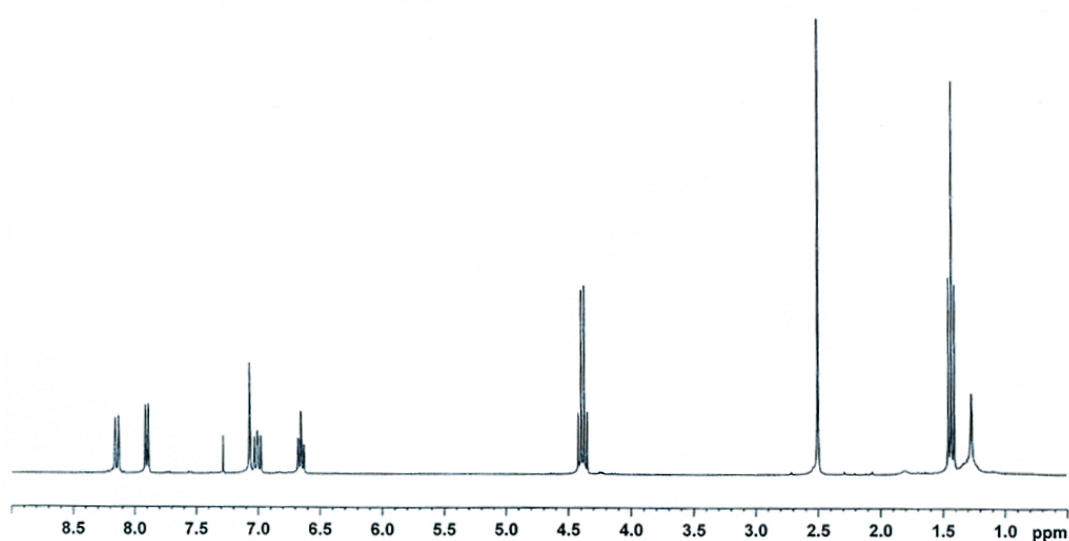
---

<sup>120</sup> La regioquímica del producto se asignó por comparación con los datos espectroscópicos descritos en la bibliografía para ambos regioisómeros: (a) Ref. 119(a), pág. 106; (b) L. Sun, K. Koya, Z. Xia, T. Przewloka, S. Zhang, M. Ono *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 2004024727, A2 20040325.



**Esquema 2.3.** Síntesis de la indolizina **17aa** a partir del diazocompuesto **1a** y piridina (**16a**).

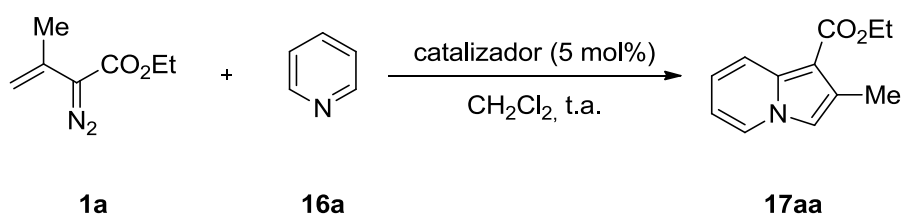
En la **Figura 2.1**, se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **17aa** en el que destacan los dobletes a 7,90 y 8,14 ppm y los tripletes a 7,00 y 6,65 ppm, (protones del anillo de seis eslabones) que con el singulete a 7,07 ppm (anillo de 5 miembros) completan el recuento de los protones aromáticos. También se observan las señales del metilo en la posición 2 de la indolizina (2,50 ppm) y las señales características del éster etílico (a 4,38 y 1,43 ppm).



**Figura 2.1.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de la indolizina **17aa**.

Como se ha mencionado anteriormente, en el proceso de optimización del proceso de ciclación [3+2] que conduce a la indolizina **17aa** se han ensayado otros catalizadores alternativos. Un resumen de los catalizadores empleados se muestra en la **Tabla 2.1**.

**Tabla 2.1.** *Ciclación [3+2] entre diazoacetato 1a y piridina: Variación del catalizador metálico.*



Ent.	Catalizador	Rend. (%)	Ent.	Catalizador	Rend. (%)
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	-	11	PPh <sub>3</sub> AuCl/AgSbF <sub>6</sub>	-
2	CuCl <sub>2</sub>	-	12	AuCl <sub>3</sub>	-
3	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ][BF <sub>4</sub> ]	5	13	PtCl <sub>2</sub>	-
4	CuCN	-	14	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-
5	CuI	30	15	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O/Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	-
6	CuCl	40	16	NiCl <sub>2</sub>	-
7	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	-	17	PdCl <sub>2</sub>	-
8	Zn(OTf) <sub>2</sub>	-	18	[Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> ]	-
9	ZnCl <sub>2</sub>	-	19	Sc(OTf) <sub>3</sub>	-
10	AgSbF <sub>6</sub>	-	20	FeCl <sub>3</sub>	-

Como se muestra en la **Tabla 2.1** otras fuentes de cobre(I) como CuCl, CuI, CuCN o [Cu(MeCN)<sub>4</sub>][BF<sub>4</sub>] resultaron mucho menos eficientes. Por otra parte, sales de cobre en estado de oxidación 2 como Cu(OTf)<sub>2</sub> y CuCl<sub>2</sub> fueron totalmente inefectivas. Idéntica situación se observó con varios complejos de metales de transición (Pd, Ni, Au, Rh, Zn, Fe, etc) o ácidos de *Lewis* convencionales. Del análisis de la **Tabla 2.1**, se concluye que el CuBr es el catalizador más eficiente para la transformación que conduce a la indolizina **17aa**.<sup>121, 122</sup>

### **2.2.2. Generalización del proceso.**

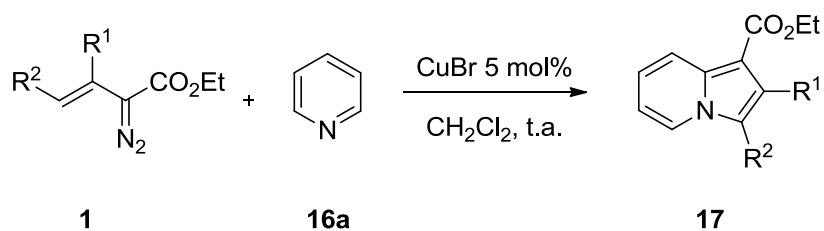
Una vez optimizadas las condiciones de reacción (CuBr 5 mol% como catalizador y diclorometano como disolvente) se nos planteamos estudiar la generalidad de este nuevo proceso. En primer lugar se efectuó la variación del diazocompuesto. Con este fin se seleccionaron cinco vinil  $\alpha$ -diazacetatos con un grado de sustitución variable en el doble enlace. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 2.2**.

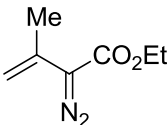
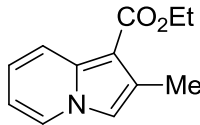
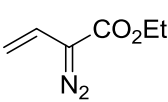
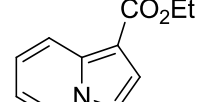
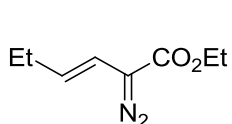
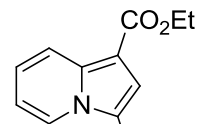
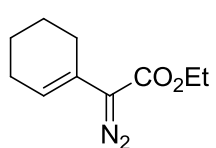
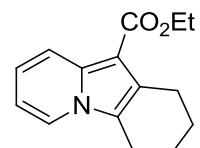
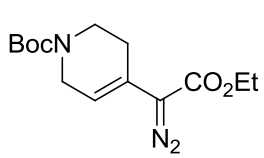
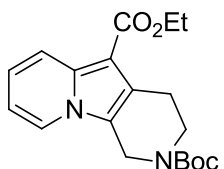
---

<sup>121</sup> La carga de catalizador óptima resultó ser el 5 mol%. Cantidades inferiores (1 mol%) o superiores (10, 30 y 100 mol%) conllevaron rendimientos notablemente inferiores.

<sup>122</sup> Por otra parte, ningún otro disolvente empleado mejoró los resultados obtenidos en diclorometano. Otros disolventes utilizados fueron THF, tolueno (< 5%), acetonitrilo (< 5%), metanol, DCE (30%) y nitrometano.

**Tabla 2.2.** Síntesis de indolizinas por ciclación [3+2] catalizada por CuBr:  
Variación del diazocompuesto.



Ent.	Diazocompuesto	Producto	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>17aa</b>	90 <sup>b</sup>
2	 <b>1b</b>	 <b>17ba</b>	34
3	 <b>1e</b>	 <b>17ea</b>	25
4	 <b>1l</b>	 <b>17la</b>	50
5	 <b>1n</b>	 <b>17na</b>	44

<sup>a</sup> Los rendimientos corresponden a los productos aislados tras cromatografía de columna.

<sup>b</sup> Los rendimientos corresponden a los productos aislados tras filtración sobre celita.

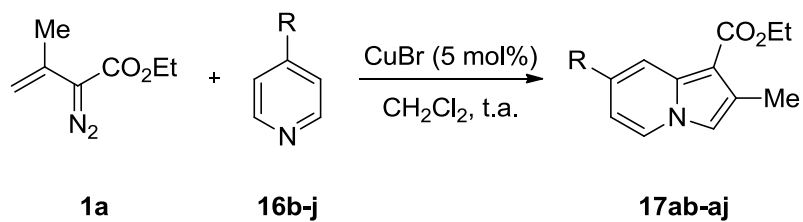


Como se muestra en la **tabla 2.2** todos los diazocompuestos empleados originaron la indolizina esperada aunque con rendimientos variables. Así, el diazocompuesto no sustituido en el doble enlace **1b** condujo a la indolizina **17ba** con un rendimiento del 34% tras purificación cromatográfica (entrada 2). Dado que en esta reacción el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del crudo muestra únicamente las señales correspondientes a la indolizina se asocia el bajo rendimiento obtenido a la descomposición de la misma durante la purificación cromatográfica.<sup>123</sup> Como se muestra en la entrada 3 la presencia de un sustituyente en la posición  $\beta$  del doble enlace conlleva una reducción importante del rendimiento. Por último, diazocompuestos  $\alpha,\beta$  disustituídos (entradas 4 y 5) conducen a las indolizinas esperadas con rendimientos moderados.

Tras explorar la tolerancia del proceso a la presencia de sustitución en las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respecto a la función diazo, se ha estudiado la variación de la sustitución en el anillo de piridina. La intrínseca sencillez del procedimiento desarrollado ha permitido modificar ampliamente la sustitución en el anillo de seis eslabones de la indolizina utilizando una notable variedad de piridinas, quinolinas e isoquinolinas como sustratos de partida. En la **Tabla 2.3** se muestran los resultados obtenidos con las piridinas sustituidas en la posición 4.

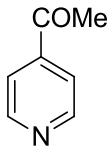
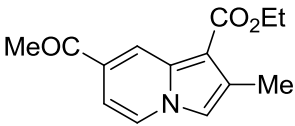
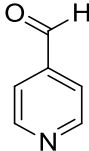
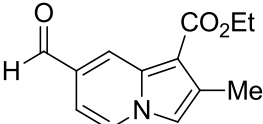
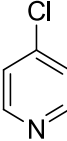
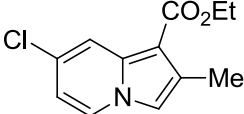
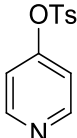
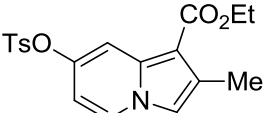
---

<sup>123</sup> La extraordinaria sensibilidad al aire y a la luz de algunas indolizinas está bien documentada. Véase por ejemplo: A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074.

**Tabla 2.3.** Síntesis de indolizinas: empleo de piridinas sustituidas en la posición 2.


Ent.	4R-Piridina	Producto	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	<b>16b</b>		94
2	<b>16c</b>		76
3	<b>16d</b>		37
4	<b>16e</b>		74
5	<b>16f</b>		85

Discusión de resultados

6		<b>16g</b>		<b>17ag</b>	50
7		<b>16h</b>		<b>17ah</b>	40
8		<b>16i</b>		<b>17ai</b>	74
9		<b>16j</b>		<b>17aj</b>	28

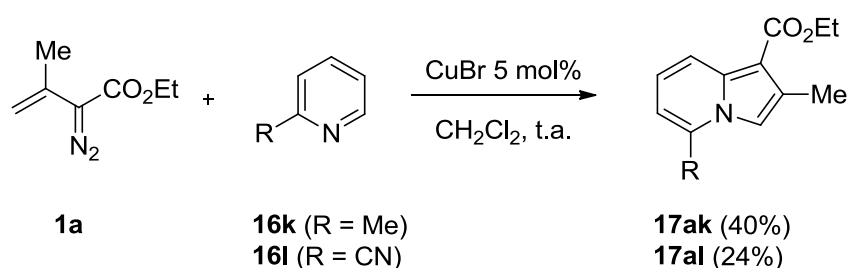
<sup>a</sup> Los rendimientos corresponden a los productos aislados tras cromatografía de columna.

Como se puede observar en la **Tabla 2.3** la reacción muestra una elevada generalidad ya que una amplia gama de piridinas sustituidas en la posición 4 condujo de forma eficiente a las indolizinas sustituidas en la posición 7. Así, la reacción es compatible con numerosos grupos funcionales (vinilo, alcoxycarbonilo, acilo, formilo, ciano) originando las correspondientes indolizinas funcionalizadas con rendimientos que van de moderados a buenos. Igualmente, la 4-cloropiridina (**16i**) conduce con un rendimiento notable (74%) a la indolizina **17ai** que, a su vez, puede ser posteriormente transformada mediante metodologías de acoplamiento cruzado bien establecidas en la bibliografía.<sup>124</sup> El empleo de piridinas sustituidas con grupos fuertemente dadores de electrones parece representar una limitación de la

<sup>124</sup> J.-B. Xia S.-L. You *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187.

metodología desarrollada ya que únicamente la 4-tosilpirindina (**16j**) condujo a la indolizina esperada, aunque con rendimiento muy bajo.<sup>125</sup>

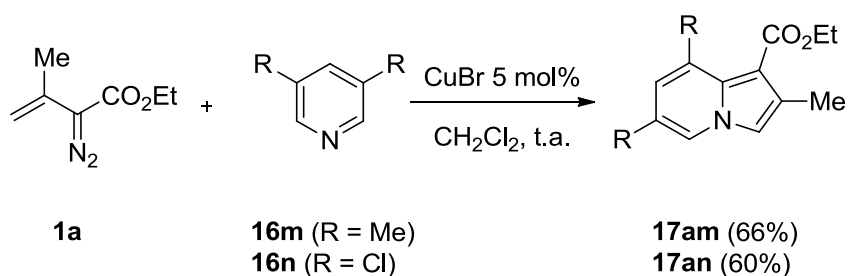
Como se muestra en el **Esquema 2.4** la reacción con piridinas sustituidas en la posición 2 tiene lugar con dificultad originando las correspondientes indolizinas con rendimientos notablemente inferiores a los conseguidos con las piridinas sustituidas en la posición 4.



**Esquema 2.4.** Empleo de piridinas sustituidas en la posición 2.

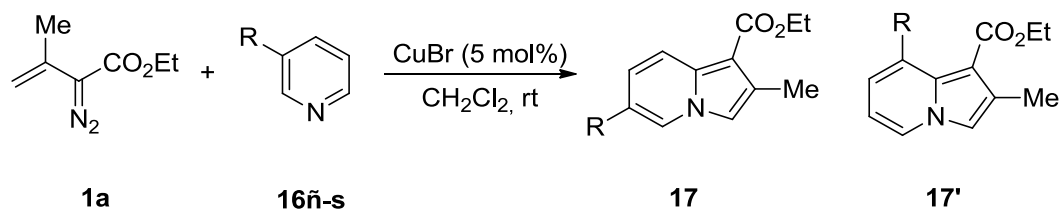
Piridinas 3,5-disustituidas son también sustratos adecuados para esta ciclación [3+2] catalizada por CuBr como demuestran las reacciones con la 3,5-dimetilpiridina (**16m**) o la 3,5-dicloropiridina (**16n**). Las indolizinas tetrasustituidas deseadas **17am** y **17an** se obtienen en ambos casos con rendimientos moderados (66 y 60% respectivamente) tras purificación cromatográfica (**Esquema 2.5**).

<sup>125</sup> Por ejemplo, la reacción con la 4-metoxipiridina o la 4-dimetilaminopiridina condujo a mezclas complejas de productos sin que se pudiera detectar las indolizinas deseadas.



**Esquema 2.5.** Empleo de piridinas disustituidas

La investigación acerca de la generalidad del proceso respecto al componente piridínico se completó con el estudio de las piridinas sustituidas en la posición 3. Es necesario destacar que, a diferencia de las reacciones mostradas hasta ahora, el cierre con una piridina sustituida en la posición 3 puede tener lugar por las posiciones 2 o 6 originando dos indolizinas regioisómeras. Los resultados obtenidos (**Tabla 2.4**) ponen de nuevo de manifiesto la extraordinaria tolerancia de la reacción a diversos grupos funcionales obteniéndose las correspondientes indolizinas funcionalizadas con rendimientos que van de moderados a buenos (45-73%). Sin embargo, quizás el resultado más sorprendente deriva de la regioquímica del proceso. La previsión de que los efectos del sustituyente en C-3 de la piridina fuesen irrelevantes o llevasen por efectos estéricos a la formación de la indolizina 6-sustituida en mayor medida que la 8-sustituida ha sido desmentida por los resultados experimentales.

**Tabla 2.4.** Resultados obtenidos con piridinas sustituidas en la posición 3.

Ent.	R	17	17'	Relación 17:17' <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	NO <sub>2</sub>	<b>17añ</b>	<b>17añ'</b>	Sólo <b>17añ</b>	64
2	CN	<b>17ao</b>	<b>17ao'</b>	10:1	73
3	CO <sub>2</sub> Me	<b>17ap</b>	<b>17ap'</b>	3:1	54
4	Cl	<b>17aq</b>	<b>17aq'</b>	1:1.5	45
5	F	<b>17ar</b>	<b>17ar'</b>	1:3	60
6	Me	<b>17as</b>	<b>17as'</b>	1:7	54 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Relación estimada por <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) del crudo de reacción.

<sup>b</sup> Rendimientos de los productos aislados tras columna de cromatografía.

<sup>c</sup> Aislado como una mezcla inseparable de regioisómeros.

Como se muestra en la **Tabla 2.4**, la relación de regioisómeros resultante de la ciclación a través de la posición 6 (indolizinas **17**) o 2 de la piridina (indolizinas **17'**) depende fuertemente de la naturaleza del sustituyente. Así, sustituyentes con fuerte carácter electrón-atractor conducen mayoritariamente a la formación de las indolizinas **17** (cierre por la posición 6 del anillo de piridina). Esta preferencia se acentúa en la reacción con la 3-nitropiridina (**16ñ**) resultando la misma totalmente regioselectiva. Por el contrario, como se recoge en la entrada 6 para la 3-picolina

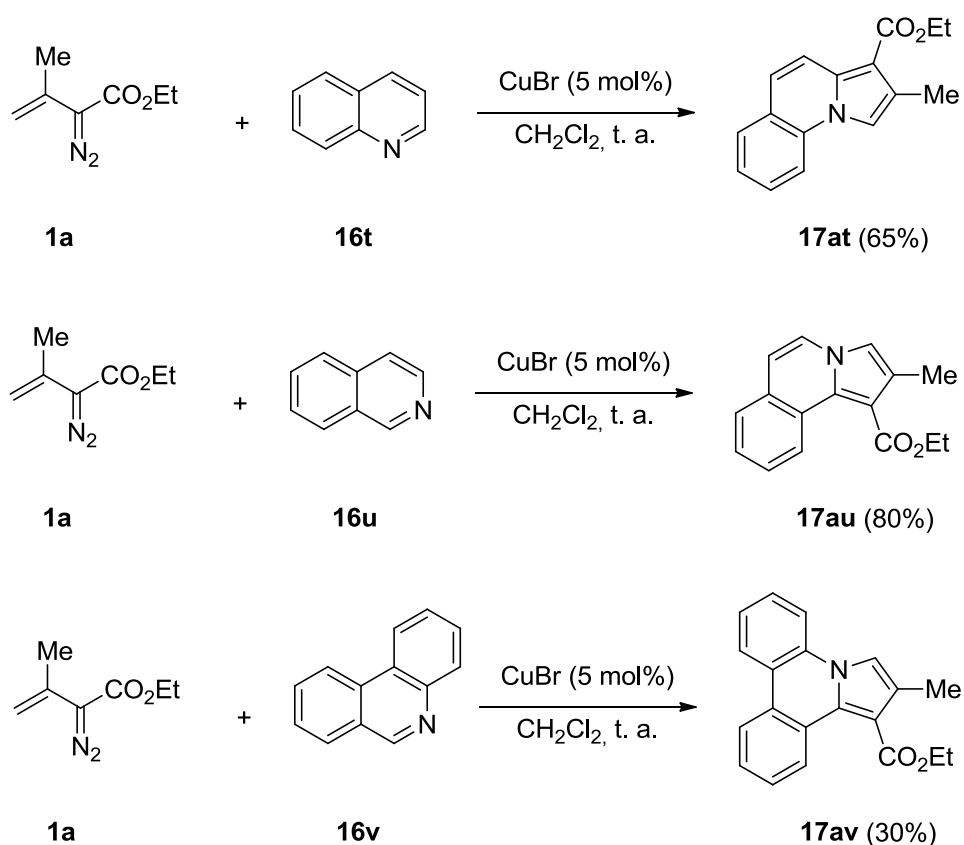
(**16s**) grupos dadores de electrones parecen favorecer el cierre por la posición 2 del anillo originando preferentemente las indolizinas **17'**.<sup>126</sup>

En la próxima sección se discutirá el mecanismo de la reacción y se intentará justificar, con la ayuda de estudios computacionales, esta sorprendente selectividad.

Finalmente, se extendió el estudio a derivados fusionados de piridina. De esta manera, el empleo de quinolina (**16t**) e isoquinolina (**16u**) condujo en las condiciones de reacción habituales a los derivados tricíclicos con el esqueleto de pirrolo[1,2-*a*]quinolina (**17at**, 65%) y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina (**17au**, 80%) (**Esquema 2.6**). En contraste, la reacción con fenantridina (**16v**) fue más complicada y originó el correspondiente aducto [3+2] con un 30% de rendimiento.

---

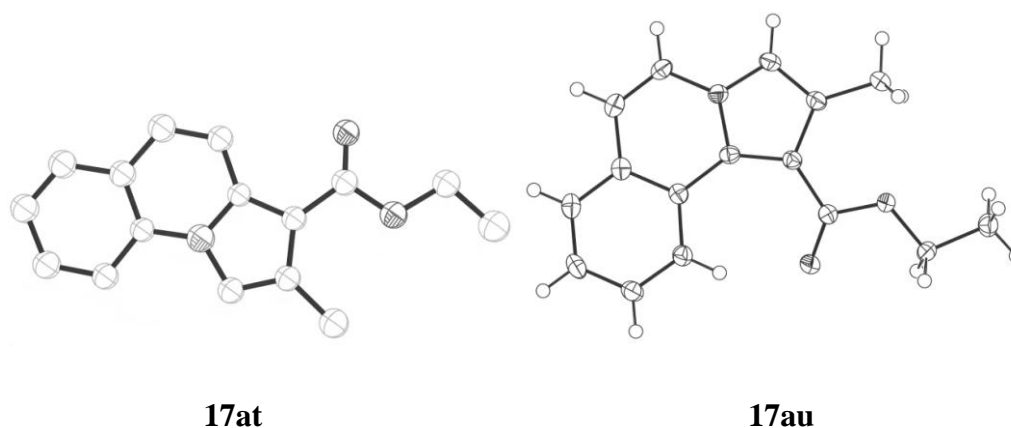
<sup>126</sup> Aparentemente, la temperatura también juega un papel en la regioquímica del proceso. Así, en un experimento de control se ha observado que cuando se lleva a cabo la reacción del diazocompuesto **1a** y la 3-picolina (**16s**) a 10 °C se obtiene únicamente el isómero **17as'**, aunque con rendimientos notablemente inferiores (<10%) y tiempos de reacción considerablemente más largos de los habituales (>24h).



**Esquema 2.6.** Empleo de derivados fusionados de piridina.

La caracterización estructural de los compuestos **17at-17av** se abordó mediante las técnicas espectroscópicas habituales. En el caso de los compuestos **17at** y **17au** un estudio de difracción de rayos X permitió confirmar inequívocamente la estructura (**Figura 2.2**).

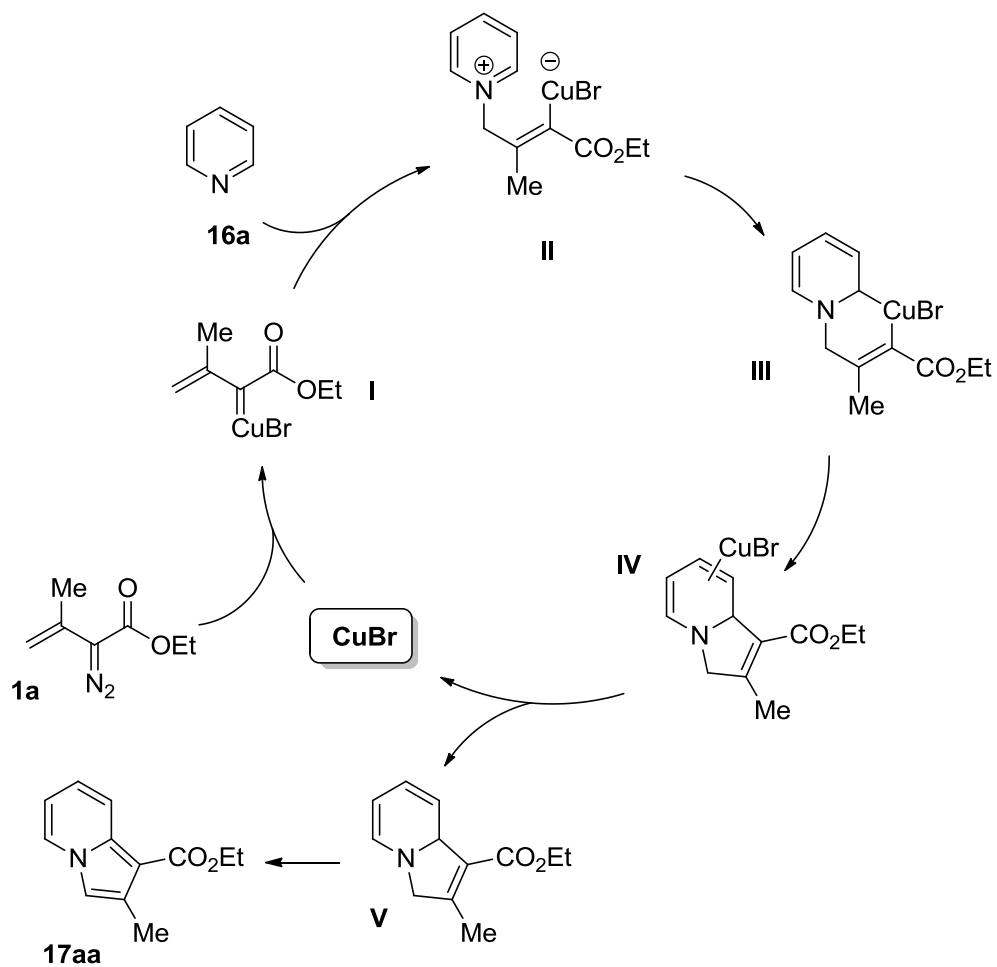




**Figura 2.2.** Estructuras de los compuestos *17at* y *17av*.

### 2.2.3. Propuesta de mecanismo para la síntesis de derivados de indolizina a partir de diazocompuestos **1** y piridinas **16**.

La propuesta de mecanismo para la formación de los derivados de indolizina que se mostraron en el apartado anterior ha de ser capaz de proporcionar una explicación razonable a algunas de las observaciones realizadas. En particular, tiene que ser capaz de justificar la regioquímica de la ciclación [3+2] y los sorprendentes resultados obtenidos en la reacción con piridinas sustituidas en la posición 3 del anillo. El mecanismo que se propone en el **Esquema 2.7** se apoya en resultados experimentales y en cálculos computacionales.



**Esquema 2.7** Mecanismo propuesto para la formación de la indolizina **17aa** a partir del diazocompuesto **1a** y piridina (**16a**) catalizada por CuBr.

## Discusión de resultados

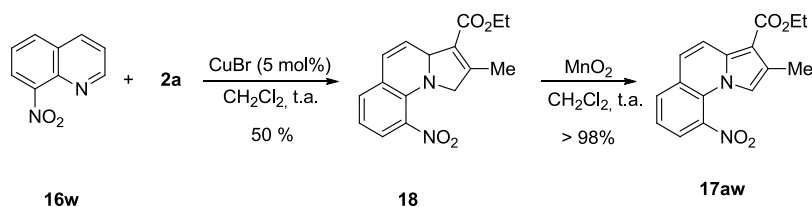
Inicialmente tendría lugar la descomposición del diazocompuesto por la acción del bromuro de cobre para formar el vinil carbenoide **I**<sup>127</sup> que por posterior ataque tipo Michael a la posición vinílica de la piridina (**16a**) originaría el intermedio **II**.<sup>128</sup> La ciclación de este intermedio conduciría a una especie metalacíclica de Cu(III) **III**, que por posterior eliminación reductora asistida por el doble enlace del anillo, originaría el complejo **IV**.<sup>129</sup> La descoordinación del CuBr del doble enlace permitiría la liberación de la dihidroindolizina **V** y regeneraría el catalizador que sería así disponible para otro ciclo catalítico.<sup>130</sup> Una oxidación espontánea del intermedio **V** llevaría a la obtención de la indolizina **17aa**.

<sup>127</sup> La formación del vinil carbenoide **I** se ha estudiado por métodos computacionales. Estos estudios sugieren una coordinación inicial del cobre al doble enlace del diazocompuesto. El intermedio resultante evolucionaría por pérdida de nitrógeno a un metalaciclobuteno que por apertura originaría el vinil carbenoide **I**. Véase la parte experimental para detalles.

<sup>128</sup> Cálculos teóricos (al nivel B3LYP/6-31G\*) predicen que la formación del cuprato **II** es el paso determinante en la velocidad de reacción.

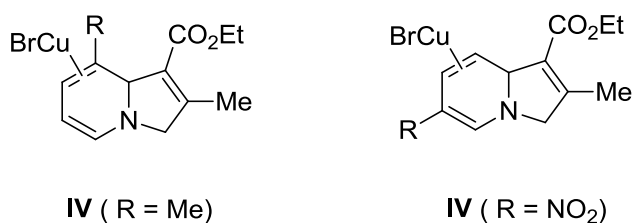
<sup>129</sup> Ejemplos de eliminación reductora en los que se involucraría un complejo de cobre(III) han sido propuestos anteriormente para justificar la formación de enlaces C-C a través de aductos cíclicos (R. J. Phipps, M. J. Gaunt *Science* **2009**, 323, 1593) y no cíclicos (H. Ito, T. Toyoda, M. Sawamura *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5990).

<sup>130</sup> En un caso particular se ha podido aislar un dihidroderivado estructuralmente relacionado con el intermedio **V**. Así, la reacción entre la 8-nitroquinolina (**16w**) y el diazocompuesto **1a** en las condiciones de reacción habituales originó la dihidroindolizina **18** con un rendimiento del 50%. Posterior tratamiento con MnO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente) condujo a la pirroloquinolina **17aw** con rendimiento prácticamente cuantitativo.



De acuerdo con esta propuesta mecanística, la formación totalmente regioselectiva de la indolizina sustituida con el éster en la posición 1 (y la ausencia del correspondiente regioisómero sustituido en la posición 3) sería consecuencia del ataque preferente de la piridina a la posición vinílica del intermedio carbenoide **I**.<sup>131</sup>

El mecanismo mostrado en el **Esquema 2.7** permite justificar la regioquímica observada en el caso de piridinas sustituidas en la posición 3. Así, el regioisómero mayoritario sería aquel que resultara del intermedio **IV** más estable. En el caso de la 3-metilpiridina, la coordinación preferida involucraría al doble enlace más rico (C3=C4); por el contrario, la coordinación del cobre al doble enlace C4=C5 no conjugado con el grupo nitro ocurriría en el caso de la 3-nitropiridina (**Figura 2.3**).



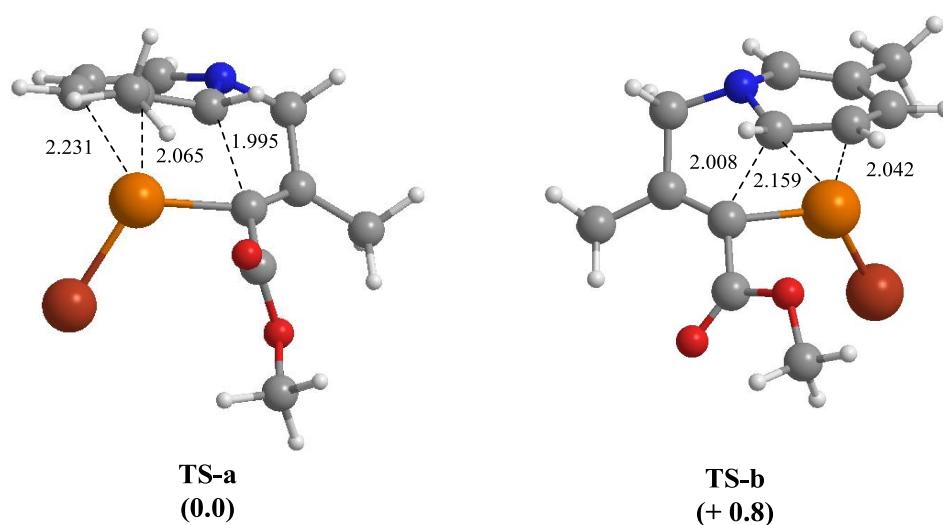
**Figura 2.3.** Intermedios **IV** favorecidos para 3-*R*-piridinas (*R* = Me, NO<sub>2</sub>).

Los cálculos computacionales llevados a cabo en las reacciones con 3-metilpiridina y 3-nitropiridina confirman que la formación del intermedio **IV** más estable es la fuerza que dirige el ataque hacia la posición 2 o 6 de la piridina cuando se emplean piridinas sustituidas en la posición 3. En la **Figura 2.4** se muestran las

<sup>131</sup> La reactividad de la posición vinílica de los alquénil diazocompuestos ha sido ampliamente comentada en la Introducción general de esta Memoria: véase apartado **I.3.4.** página 49.

### Discusión de resultados

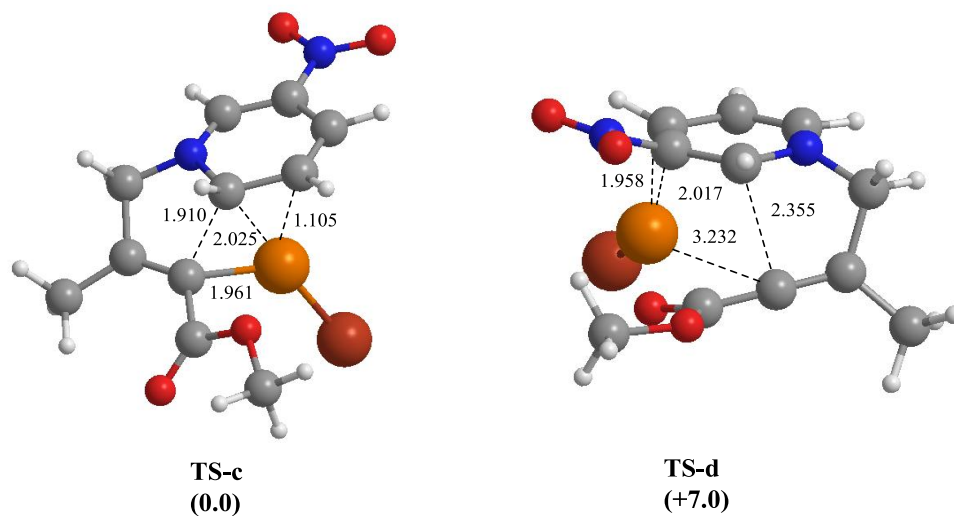
energías relativas de los estados de transición que conducen a los dos intermedios **IV** posibles en el caso de la 3-picolina resultando más estable el que lleva al intermedio coordinado a través del doble enlace  $C_3=C_4$ . La relativamente pequeña diferencia energética entre los estados de transición **TS-a** y **TS-b** justificaría la formación mayoritaria (aunque no exclusiva) de la indolizina 8-sustituida para esta piridina.



**Figura 2.4.** Energía relativa de los estados de transición calculados para la formación de los dos posibles intermedios **IV** derivados de la 3-picolina.

La situación es completamente diferente en el caso de la 3-nitropiridina. Como se muestra en la **figura 2.5** la coordinación preferente tiene lugar a través del doble enlace no conjugado con el grupo nitro (enlace menos deficiente desde el punto de vista electrónico). Al mismo tiempo, la gran diferencia de energía entre el **TS-c** y el

**TS-d** calculados para la 3-nitro piridina justificaría, en este caso, la formación exclusiva de la indolizina 6-sustituida.

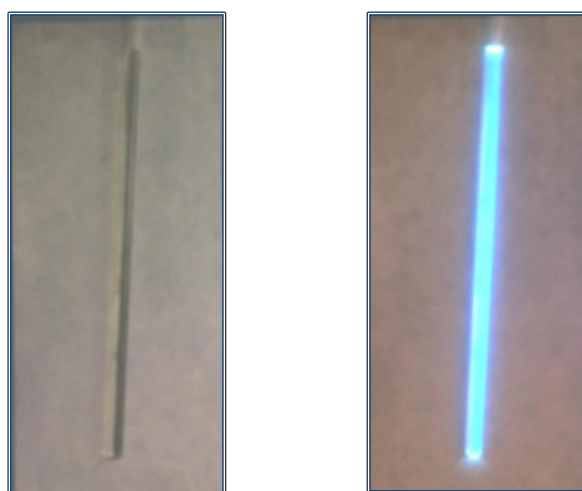


**Figura 2.5.** *Energía relativa de los estados de transición calculados para la formación de los dos posibles intermedios **IV** derivados de la 3-nitro piridina.*

En definitiva, tomando en consideración tanto observaciones experimentales como las predicciones del estudio computacional, se ha propuesto un mecanismo que permite justificar satisfactoriamente los resultados obtenidos. En este sentido, los estudios computacionales demuestran que la formación del intermedio **II** (adición conjugada) sería el paso que determina la velocidad de reacción, mientras que la formación del complejo **IV** cinética y termodinámicamente más estable determinaría la regioselectividad observada en los casos de las piridinas sustituidas en la posición 3.

#### 2.2.4. Propiedades de relevancia de las indolizinas sintetizadas. Fluorescencia.

Como se indicó en la introducción de este Capítulo, el anillo de indolizina es un reconocido fluoróforo. Esta interesante propiedad de las indolizinas preparadas ya se había puesto de manifiesto de una manera cualitativa en el laboratorio al comprobar que disoluciones de las mismas presentaban una llamativa fluorescencia (**figura 2.6**).



**Figura 2.6.** *Fluorescencia de la indolizina **17ah** (sustituida en la posición 6 con un grupo carbaldehido) en diclorometano.*

Para conocer en mayor detalle los factores que afectan a la fluorescencia de estos derivados se decidió llevar a cabo medidas de fluorescencia. En la **tabla 2.5** se muestran los resultados obtenidos de este estudio. Con excepción de la indolizina **17añ** que posee un grupo nitro en la posición 6, todos los compuestos ensayados han

resultado ser fluorescentes en disolución de THF.<sup>132</sup> Las medidas se han efectuado en concentraciones de aproximadamente  $10^{-5}$  M.

**Tabla 2.5.** Resultados de las medidas de fluorescencia de algunas 7-indolizinas.

Ent.	7-Indolizina	R	$\lambda$ max absorción (nm)	$\lambda$ max emisión (nm)	$\Phi$ relativo <sup>a</sup>	$\Phi$ relativo <sup>b</sup>
1	17aa	H	349	407	0,78	0,70
2	17ab	Me	333	415	0,72	0,65
<b>3</b>	<b>17ac</b>	<b>Ph</b>	<b>368</b>	<b>440</b>	<b>1,0</b>	<b>0,89</b>
4	17ad	Vinil	362	420	0,67	0,60
5	17ae	CN	374	436	0,87	0,77
6	17af	CO <sub>2</sub> Me	375	437	0,96	0,86
7	17ag	COMe	380	444	0,92	0,82
8	17ah	CHO	380	445	0,47	0,42
9	17ag	Cl	359	422	0,48	0,43

<sup>a</sup> Rendimiento cuántico relativo entre la familia de compuestos.

<sup>b</sup> Rendimiento cuántico relativo a 9,10-difenilantraceno ( $\Phi_{\text{abs}} = 0,96$  en ciclohexano).

<sup>132</sup> El efecto de grupos nitro sobre la fluorescencia está bien documentado en la bibliografía especializada véase referencia 118, página 106.



### *Discusión de resultados*

Como se muestra en la **Tabla 2.5** , los mejores resultados de fluorescencia se obtuvieron con la indolizina sustituida con un grupo fenilo en la posición 7 **17ac** (entrada 3), que proporciona un rendimiento relativo a un patrón estándar de 0,89. Otras indolizinas con sustituyentes ciano (entrada 5), alcoxicarbonil (entrada 6) o acetilo (entrada 7) muestran valores muy próximos al registrado para la sustituida con el grupo fenilo. Por el contrario un sustituyente formilo (entrada 8) o cloro (entrada 9) conduce a valores sensiblemente inferiores.

Las peculiares características de fluorescencia de las indolizinas sintetizadas junto con la conocida actividad biológica de algunas indolizinas descritas en la bibliografía podrían ser objeto de ulteriores estudios en campo médico-diagnóstico, óptico, farmacéutico e industrial.<sup>133</sup>

---

<sup>133</sup> Estudios de esta naturaleza se pretenden abordar en un futuro próximo.

### 2.3. Conclusiones.

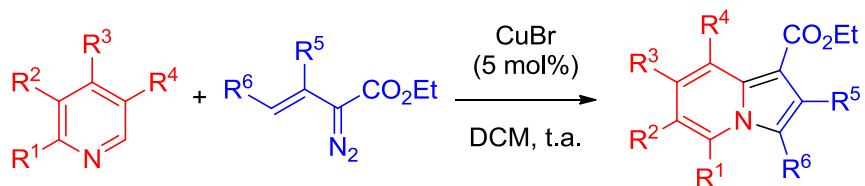
1. – La reacción de derivados de piridina con vinil diazoacetatos en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de cobre, conduce de manera regioselectiva a derivados de indolizina.

2. – El proceso tolera un amplio rango de sustitución en el anillo de piridina y se ha podido extender a derivados fusionados.

3. – Los compuestos obtenidos presentan una elevada fluorescencia de la que pudieran resultar interesantes aplicaciones.



2.4. Resumen gráfico.



Piridinas, Quinolinas, Isoquinolinas, Fenantridina  
 R<sup>1-4</sup> = H, Me, Ph, CN, COOMe, COMe,  
 COH, OTs, NO<sub>2</sub>, Cl, F

(25-94%)  
 30 ejemplos

R<sup>5,6</sup> = H, alquil



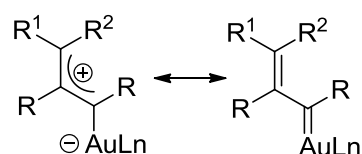
## CAPÍTULO 3

*Generación de vinil carbenoides de oro a partir de diazoalquenos y estudio de su reactividad frente a sustratos insaturados.*



### 3.1. Antecedentes y objetivos.

Los vinil carbenoides de oro se han convertido en los últimos años en unos intermedios muy versátiles en síntesis orgánica. A pesar de su importancia sintética la estructura real de estos intermedios ha sido hasta muy recientemente un tema muy controvertido. Estudios recientes demuestran que la situación para una especie particular depende de los sustituyentes y de los ligandos unidos al metal pudiendo variar desde un vinil carbeno hasta un carbocatión alílico (**Esquema 3.1**).

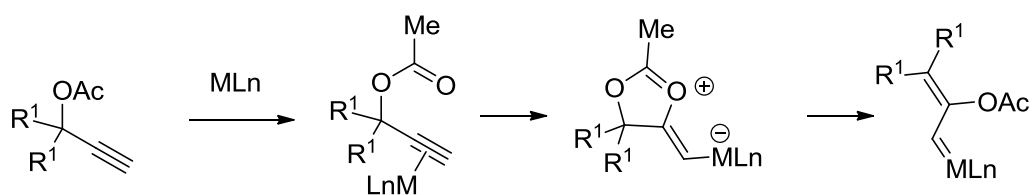


**Esquema 3.1.** Estructura de vinil carbenoides de oro (carbeno vs catión alilo).

El grupo de *Toste* ha investigado en los últimos años intensamente la generación catalítica de estos intermedios mediante un proceso de reagrupamiento 1,2 de ésteres propargílicos (**Esquema 3.2**).<sup>134</sup>

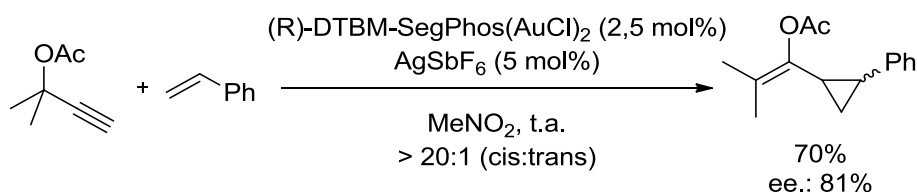
<sup>134</sup> Cabe destacar que la migración 1,2 que origina vinil carbenoides compite con la migración 1,3 que conduce a la formación de intermedios alénicos. La regioquímica del proceso depende de la sustitución del sustrato propargílico y de la naturaleza del catalizador empleado. Revisiones recientes acerca de los reagrupamientos de ésteres propargílicos: (a) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271; (b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350; (c) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750; (d) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; (e) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, *20*, 3183; (f) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 3208; (g) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett*, **2010**, *5*, 692; (h) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546.





**Esquema 3.2.** Generación de vinil carbenoides a partir de ésteres propargílicos.

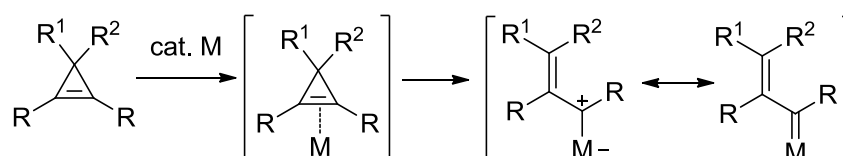
En una extensa serie de publicaciones, este grupo ha puesto de manifiesto que estos intermediarios pueden ser atrapados por diversos reactivos presentes en el medio. Así, la generación de vinil carbenoides de oro en presencia de alquenos origina los correspondientes ciclopropanos funcionalizados.<sup>135</sup> Como se muestra en el **Esquema 3.3** este proceso se puede llevar a cabo de forma estereoselectiva.



**Esquema 3.3.** Ciclopropanación estereoselectiva de alquenos catalizada por oro.

<sup>135</sup> (a) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002; (b) I. D. G. Watson, S. Ritter, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056; (c) M. J. Johansson, D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736.

Ciclopropenos también se han utilizado como precursores en la generación de vinil carbenoides metálicos en un proceso que implica la coordinación inicial del metal a la insaturación y posterior apertura de anillo (**Esquema 3.4**).<sup>136</sup>

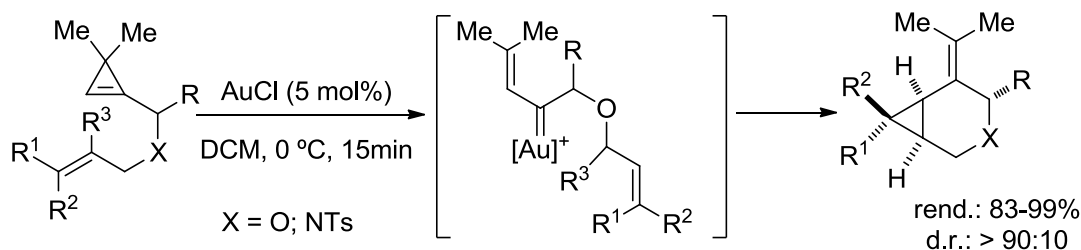


**Esquema 3.4.** Formación de vinil carbenoides a partir de ciclopropenos en presencia de metales complejos metálicos electrófilos.

Esta metodología ha sido empleada por Cossy y colaboradores en la generación de vinil carbenoides de oro que en un proceso de ciclopropanación intramolecular de un doble enlace en posición remota permite la generación eficiente de derivados bicíclicos (**Esquema 3.5**).<sup>137</sup>

<sup>136</sup> Revisiones: (a) P. Binger, H. M. Büch *Top. Curr. Chem.* **1987**, 135, 77; (b) J. M. Fox, N. Yan *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 719; (c) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117; (d) I. Marek, S. Simaan, A. Masarwa *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7364; (e) Z.-B. Zhu, Y. Wei, M. Shi *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5534.

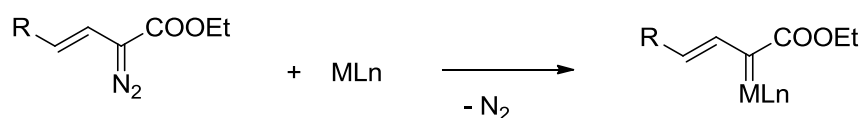
<sup>137</sup> F. Miede, C. Meyer, J. Cossy *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7810. Para una revisión reciente sobre reacciones que emplean ciclopropenos catalizadas por complejos de oro véase: F. Miede, C. Meyer, J. Cossy *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 717.



**Esquema 3.5.** Síntesis de 3-oxa y 3-aza bicyclo[4.1.0]heptanos por reacción de 1,6 ciclopropen-enos catalizada por oro(I).

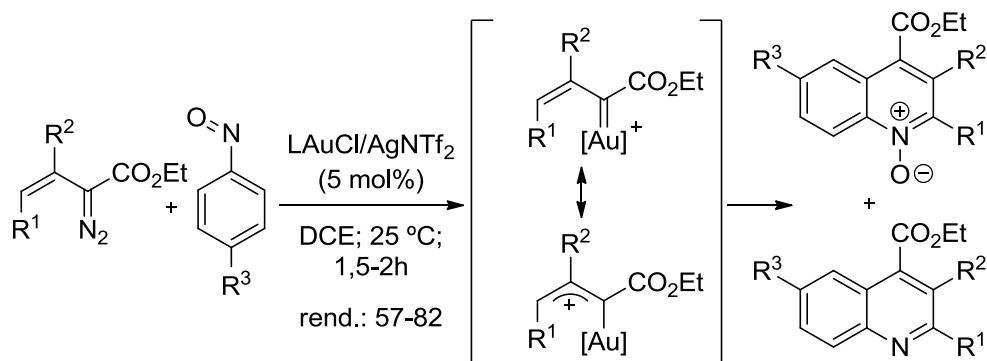
Los diazoalquenos son los precursores más comúnmente empleados para la generación de vinil carbenoides en presencia de complejos de metales de transición (**Esquema 3.6**). Sin embargo, sorprendentemente esta metodología apenas ha sido utilizada en la generación de vinil carbenoides de oro.<sup>138</sup>

<sup>138</sup> Incluso la descomposición de diazocompuestos tan sencillos como el diazoacetato de etilo no ha sido descrita hasta el año 2005: M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284. Ejemplos posteriores: a) J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916; b) M. Delgado-Rebollo, A. Beltrán, A. Prieto, M. M. Díaz-Requejo, A. M. Echavarren, P. J. Pérez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1380; c) P. J. Pérez, M. M. Díaz-Requejo, I. Rivilla, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 653; d) I. Rivilla, P. Gómez-Emeterio, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2855; e) A. Corma, M. Iglesias, F. X. Lladrés i Xamena, F. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9789; f) A. Prieto, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, P. Pérez-Galán, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1790; g) M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Commun.* **2009**, 5153; h) J. A. Flores, H. V. R. Dias, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4448; i) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4704; j) Z. Li, X. Ding, C. He, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876; k) M. R. Fructos, P. de Frémont, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics*, **2006**, *25*, 2237.



**Esquema 3.6.** Generación de vinil carbenoides metálicos por descomposición de diazoalquenos.

Como se ha comentado en el apartado **I.3.1.3** de la Introducción de esta Memoria, el profesor *Liu* describió muy recientemente el primer ejemplo de generación de vinil carbenoides de oro(I) utilizando diazoalquenos como precursores. Estos intermedios son atrapados con nitrosobencenos originando productos resultantes de una ciclación formal [3+3] (**Esquema 3.7**).<sup>139</sup>



**Esquema 3.7.** Formación de quinolinas y N-óxidos de quinolinas a partir de nitrosobencenos y vinil diazocompuestos, catalizada por complejos de oro(I).

<sup>139</sup> Véase referencia 37, pág. 32.

## *Antecedentes*

De acuerdo con estos antecedentes generales y dado el interés de nuestro grupo de investigación tanto en la catálisis con oro<sup>140</sup> como en el desarrollo de nuevas aplicaciones basadas en el empleo de diazoalquenos el objetivo inicial de este capítulo ha sido la generación de los vinil carbenoides de oro(I) a partir de diazoalquenos y el estudio de su comportamiento químico en presencia de diversos sustratos insaturados. Además del posible interés sintético de los procesos a estudiar, la eventual contribución a un conocimiento más preciso de la naturaleza de los intermedios carbenoides generados constituye un objetivo secundario.

---

<sup>140</sup> (a) J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107; (b) J. Barluenga, R. Sigüeiro, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, M. A. Rodríguez *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10377.



reacciones con alquenos. Estamos por tanto ante un nuevo patrón de reactividad para estos intermedios ampliamente estudiados en los últimos años.

- La reacción parece iniciarse por la posición vinílica. Este hecho había sido observado por *Liu* en la reacción con nitrosobencenos pero es la primera vez que dicha posición de vinil carbenoides de oro se ve implicada en la reacción son sustratos insaturados sencillos.
- Desde el punto de vista sintético el proceso permite la formación de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado sustituido en la posición  $\gamma$  compuestos de difícil preparación por metodologías alternativas.<sup>142</sup>

Con este resultado preliminar obtenido se efectuó un ensayo de catalizadores, tanto de otros metales de transición así como de complejos de oro diferentes. En la **Tabla 3.1** se recogen los resultados obtenidos.

---

<sup>142</sup> La alquilación selectiva de la posición  $\gamma$  de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados es problemática. Por ejemplo, la reacción de un aniones enolato derivados de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados con agentes alquilantes conduce al producto de  $\alpha$ -alquilación como producto mayoritario.

**Tabla 3.1.** *Ensayo de catalizadores.*

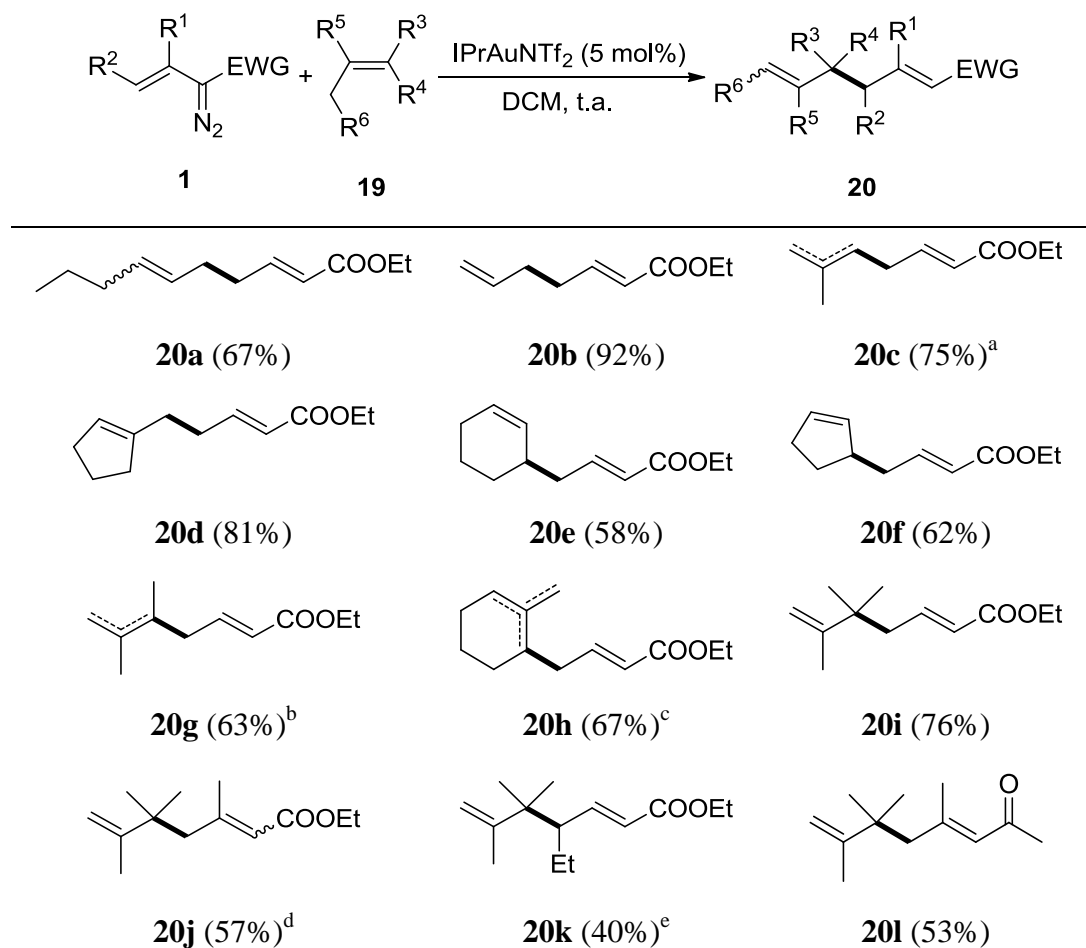
Ent.	Catalizador (5 mol%)	Rend. (%)	Ent.	Catalizador (5 mol%)	Rend. (%)
1	PtCl <sub>2</sub>	-	7	PPh <sub>3</sub> Au NTf <sub>2</sub>	<10
2	PtCl <sub>4</sub>	-	8	IPrAuNTf <sub>2</sub>	67
3	[(MeCN) <sub>4</sub> Cu][BF <sub>4</sub> ]	-	9	S-[PhosAu(MeCN)][SbF <sub>6</sub> ]	32
4	AgNTf <sub>2</sub>	-	10	(2,4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	-
5	AuCl	-	11	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	37
6	PPh <sub>3</sub> AuCl	-	12	IPrAu(MeCN)SbF <sub>6</sub>	59

Como se muestra en la **tabla 3.1**, únicamente complejos de oro fueron capaces de catalizar el proceso. Entre estos, el IPrAuNTf<sub>2</sub> que había sido utilizado en los experimentos preliminares, resultó ser el catalizador más eficiente.

Seguidamente, se procedió a extender el proceso a otros alquenos y diazoalquenos. Los resultados de este estudio de generalización se recogen en la **Tabla 3.2**.



**Tabla 3.2.** Resultados de la reacción entre vinil diazocompuestos y alquenos alifáticos catalizada por IPrAuNTf<sub>2</sub>.

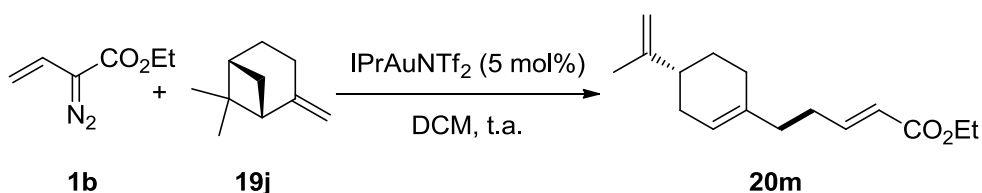


(a) Aislado como mezcla 4:1 de (*E*)-6-metilhepta-2,6-dienoato de etilo y (*E*)-6-metilhepta-2,5-dienoato de etilo. (b) Una 4:1 mezcla de (*E*)-5,6-dimetilhepta-2,6-dienoato de etilo y (*E*)-5,6-dimetilhepta-2,5-dienoato de etilo ha sido aislada. (c) Aislado como mezcla 1,5:1:1 de isómeros. (d) aislado como mezcla 1:1 de isómeros *E/Z*. (e) También se aísla el producto de ciclopropanación con un rendimiento del 35%.

Como se observa en la **Tabla 3.2**, la reacción tolera una amplia gama de sustitución a nivel de la olefina, incluyendo olefinas 1,1- (**19c** y **19d**) y 1,2-

disustituidas (**19e** y **19f**), tri-sustituidas (**19g** y **19h**) y tetra-sustituidas (**19i**) dando lugar a la formación de 2,6 dienos con rendimientos de moderados a altos. Incluso alquenos sencillos y de importancia industrial como el propileno (**19b**) y isobutileno (**19c**) son capaces de participar en el proceso originando los correspondientes productos **20b** y **20c** con buenos rendimientos. Como se muestra en la **Tabla 3.2** la reacción tolera un sustituyente en la posición  $\alpha$  del diazoalqueno (**20j** y **20l**) sin un descenso drástico del rendimiento. Por el contrario, la reacción con un diazocompuestos sustituido en la posición  $\beta$  (**1e**) resultó menos selectiva ya que el compuesto deseado se obtuvo con bajo rendimiento aislándose también cantidades apreciables del producto resultante de la ciclopropanación del doble enlace. Finalmente, como demuestra la formación del producto **20l** la reacción se pudo extender a diazoalquenos con otros grupos estabilizantes.

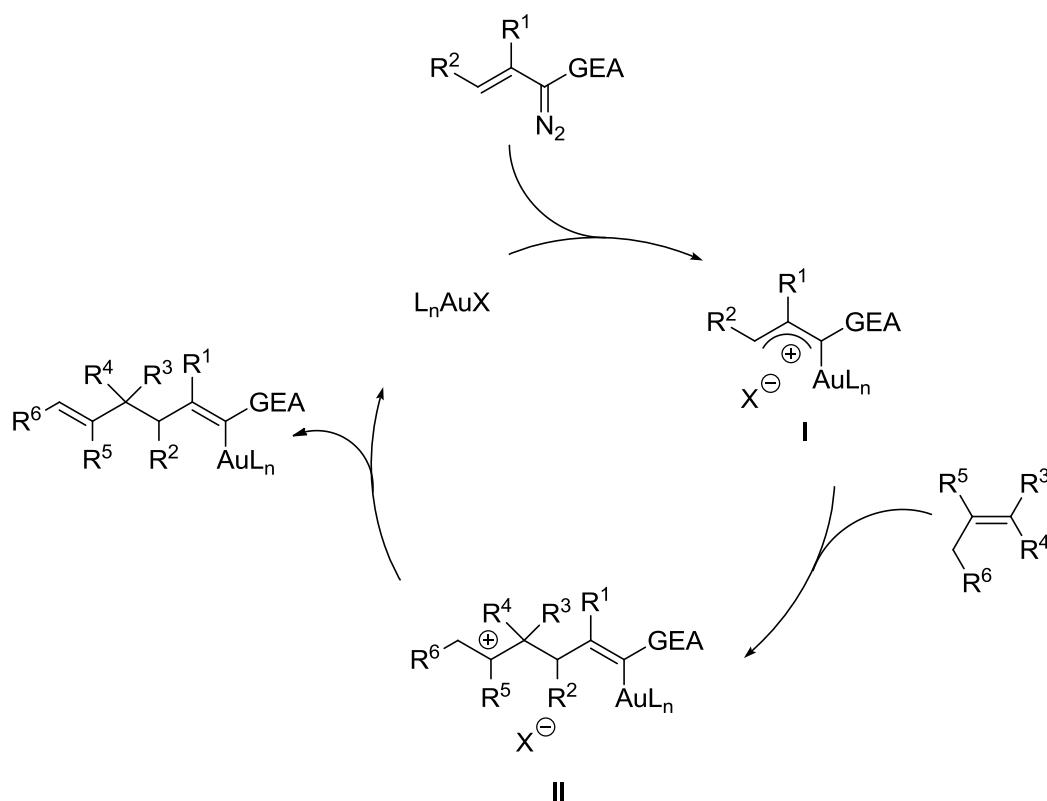
De cara a conseguir evidencias del mecanismo de reacción se llevó a cabo la reacción con el  $\beta$ -pineno (**19j**) obteniéndose el limoneno sustituido **20m** con un rendimiento del 73% tras purificación cromatográfica (**Esquema 3.9**). El aislamiento de productos de reagrupamiento en las reacciones del  $\beta$ -pineno se suele asociar a la participación de intermedios carbocatiónicos.<sup>143</sup>



**Esquema 3.9.** Reacción entre  $\beta$ -pineno y vinil diazoacetato catalizada por oro(I).

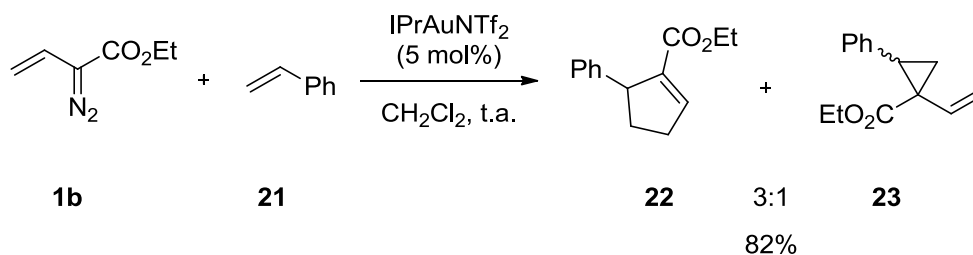
<sup>143</sup> Para un ejemplo reciente, véase: R. J. Phipps, L. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong M. J. Gaunt *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773.

Para racionalizar los resultados obtenidos se propone el mecanismo que se muestra en el **Esquema 3.10** y que implica la formación inicial de un vinil carbeno de oro intermedio **I** que puede ser descrito como un catión alílico. Posteriormente, el alqueno presente en el medio atacaría a la posición vinílica del carbenoide generando un nuevo carbocatión **II** que por proto-desmetalación liberaría la especie catalítica generando los productos de acoplamiento finales. El resultado obtenido con el  $\beta$ -pineno apoyaría la hipótesis de formación de una especie carbocatiónica.



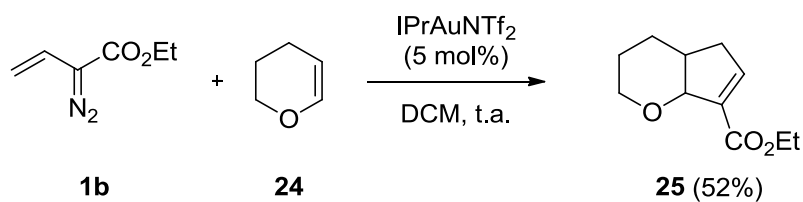
**Esquema 3.10.** Propuesta mecanística para la formación de productos de acoplamiento entre vinil diazocompuestos y alquenos alifáticos catalizada por complejos de oro(I).

Los resultados obtenidos con estireno y enoléteres merecen un comentario especial ya que no conducen a productos análogos a los descritos hasta ahora. Así, la reacción del diazoalqueno **1b** con estireno (**21**) en las condiciones de reacción anteriormente comentadas conduce a una mezcla 3:1 del ciclopenteno **22** y del ciclopropano **23** resultantes de una ciclaciones [3+2] y [2+1], respectivamente (**Esquema 3.11**).



**Esquema 3.11.** *Reacción entre estireno (**21**) y el diazoalqueno **1b** catalizada por oro(I).*

Los estudios preliminares llevados a cabo con enoléteres muestran que en este caso se obtienen exclusivamente los productos de ciclación [3+2] (**Esquema 3.12**).



**Esquema 3.12.** *Reacción entre tetrahidropirano (**24**) y el diazoalqueno **1b** catalizada por oro(I).*

El mecanismo mostrado en el **Esquema 3.10** permite también explicar los productos resultantes de la ciclación [3+2] obtenidos en las reacciones con estireno y enoléteres asumiendo una distinta evolución del intermedio **II** que, en lugar de desprotonación y protodesmetalación, experimentaría una reacción de ciclación originando los productos cíclicos.<sup>144</sup>

### 3.2.2. Reacción de diazoalquenos con alquinos y alenos en presencia de catalizadores de oro(I): resultados preliminares.

Tras explorar de manera detallada el comportamiento de los vinil carbenoides de oro generados a partir de diazoalquenos frente a olefinas, se consideró si los alquinos pudieran ser sustratos adecuados en este novedoso proceso de acoplamiento. Los resultados preliminares obtenidos con alquinos internos se muestran en el Esquema **3.13**.<sup>145</sup> En condiciones de reacción idénticas a las desarrolladas para los alquenos se pudo aislar con rendimientos moderados los alilalenos **27**.<sup>146</sup> Cabe destacar que este tipo de compuestos son de difícil acceso mediante metodologías alternativas y de notable interés sintético en procesos catalizados por metales de transición.<sup>147</sup>

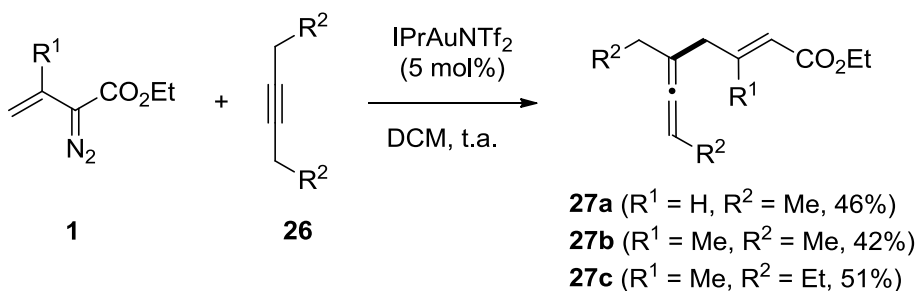
---

<sup>144</sup> Las razones de este distinto comportamiento del intermedio **II** se desconocen en la actualidad. En un futuro próximo se pretenden abordar estudios computacionales orientados al esclarecimiento del mecanismo de reacción.

<sup>145</sup> La reacción con alquinos terminales conduce a mezclas complejas de reacción.

<sup>146</sup> Ciclopentadienos resultantes de una ciclación formal [3+2] se aíslan también como productos laterales.

<sup>147</sup> (a) Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda F. D. Toste *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2809;  
(b) F. El Gueddari, J. R. Grimaldi, J. M. Hatem *Tetrahedron Lett.* **1995**, 306, 6685.



**Esquema 3.13.** Síntesis de alilalenos a partir de alquinos internos y diazoalquenos en presencia de catalizadores de oro(I).

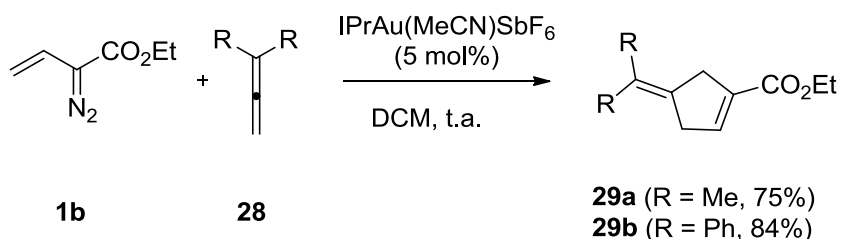
A falta de un estudio más exhaustivo, un mecanismo análogo al propuesto en el **Esquema 3.10** explicaría la formación de los productos formados en la reacción con alquinos.

La experiencia pasada adquirida en el grupo de investigación en las ciclaciones entre vinil carbenoides de distintos metales y alenos nos llevó a considerar este tipo de sustratos.<sup>148</sup> Como en el caso de los alquinos los resultados obtenidos son prometedores aunque muy preliminares y requieren de un mayor esfuerzo experimental. En el **Esquema 3.14** se muestran los resultados obtenidos en la reacción del diazoalqueno **1b** con alenos 1,1-disustituídos en presencia de catalizadores de oro(I).<sup>149</sup> La reacción conduce a los derivados de ciclopenteno **x** resultantes de una ciclación formal [3+2]. Este proceso transcurre con total

<sup>148</sup> Hace años nuestro grupo de investigación ha descrito la reactividad alenos con vinil carbenoides de rodio o níquel generados *in situ* por transmetalación de carbenos de Fischer: J. Barluenga, R. Vicente, P. Barrio, L. A. López, M. Tomás *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5974.

<sup>149</sup> En estas reacciones el complejo de oro IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> resultó más eficiente que IPrAuNTf<sub>2</sub>.

regioselectividad participando exclusivamente el doble enlace menos sustituido del aleno.



**Esquema 3.14.** *Reacción [3+2] catalizada por oro del diazoalqueno **1b** y alenos 1,1-disustituídos*

La formación de los productos **29a** y **29b** se puede justificar asumiendo la formación inicial del vinil carbenoide de oro electrofílico. Por ataque nucleófilo del doble enlace del aleno con creación de un enlace carbono-carbono entre el carbono central del mismo y la posición viníloga del carbenoide se originaría un catión alílico que por ciclación conduciría a los productos finales. La regioquímica del proceso pudiera estar controlada por factores estéricos que favorecerían el cierre por el carbono menos sustituido del aleno.

### 3.2.3. Reacción de alquenil diazocompuestos con sistemas aromáticos electrónicos en presencia de un catalizador de oro(I) de tipo NHC.

Todos los resultados mostrados hasta ahora parecen avalar la generación de un intermedio carbénico altamente electrófilo que puede ser interceptado por sustratos insaturados originando, a través de un mecanismo catiónico, los productos finales de reacción. Si esta asunción es correcta, compuestos aromáticos deberían ser también sustratos adecuados en este tipo de reacciones conduciendo previsiblemente a los productos tipo *Friedel-Crafts*. En consecuencia, se inició un estudio sobre la reactividad de diazoalquenos con arenos en presencia de catalizadores de oro. De acuerdo con nuestras predicciones, como se muestra en la **Tabla 3.3** una serie de arenos activados fueron capaces de participar en el proceso originando los correspondientes productos *Friedel-Crafts* con eficiencia variable. En primer lugar, se observó que un sistema fuertemente activado como el 1,3,5-trimetoxibenceno reacciona en las condiciones estándar con diazoalquenos con distintos patrones de sustitución originando los correspondientes derivados alquilados con rendimientos que van de moderados a excelentes (**31a-31e**, 40-95%). La reacción también ocurre de forma altamente eficiente (75% de rendimiento) con un areno menos activado como el 1,3,5-trimetilbenceno. Por el contrario, arenos sustituidos con un único sustituyente alquilo, como el tolueno o el cumeno, conducen a los compuestos deseados con rendimientos bajos como mezclas de isómeros *orto* y *para*.<sup>150</sup> Por otra parte, el proceso no se ve afectado por la presencia de funciones N-H como pone de manifiesto la reacción con acetanilida que conduce al producto esperado como mezcla de isómeros *orto* y *para* con buen rendimiento. En consonancia con los

---

<sup>150</sup> Cuando se ensayaron benceno y clorobeneceno (sistemas no activados por grupos electrón dadores) se observó únicamente la descomposición del diazocompuesto, sin que los ciclos aromáticos reaccionasen.



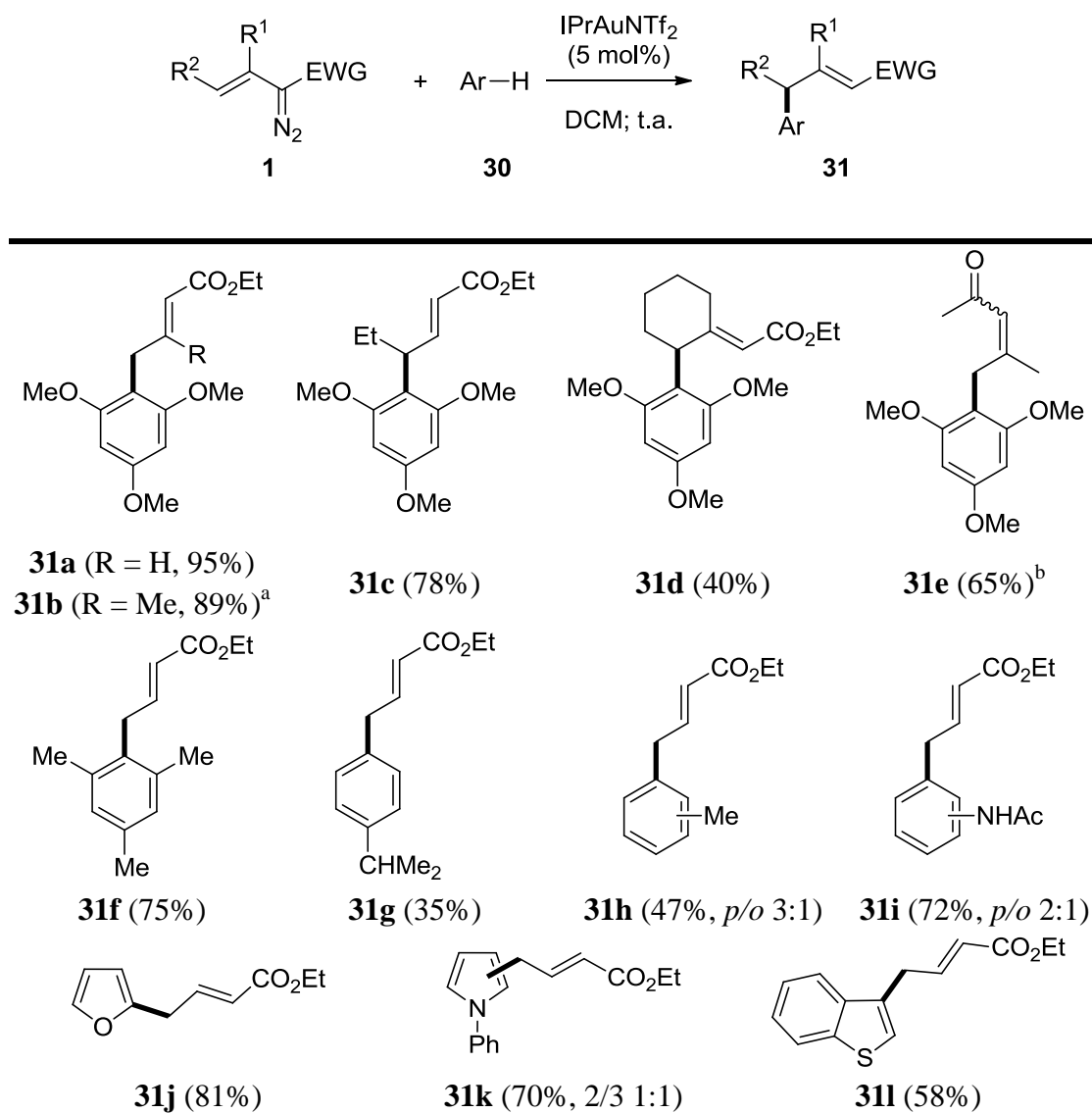
### *Discusión de resultados*

resultados descritos previamente por *Davies* en carbenoides de rodio,<sup>151</sup> la reacción es posible también con heteroarenos electrónicamente ricos como demuestran los resultados obtenidos con furano, *N*-fenilpirrol y benzotiofeno. Cabe destacar que la reacción con *N*-fenilpirrol ocurre exclusivamente en el anillo de cinco miembros.

---

<sup>151</sup> Véase ref. 42(a), pág. 34.

**Tabla 3.3.** Resultados de la reacción entre diazoalquenos y sistemas aromáticos catalizada por IPrAuNTf<sub>2</sub>.

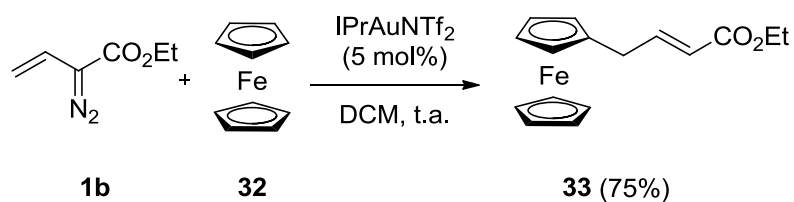


(a) Aislado como mezcla 1:1 de isómeros *E* y *Z*. (b) Aislado como mezcla 4:1 de isómeros *Z* y *E*.

Un interesante resultado se obtuvo cuando se empleó como sustrato aromático el ferroceno. En las condiciones habituales se obtuvo el esperado producto

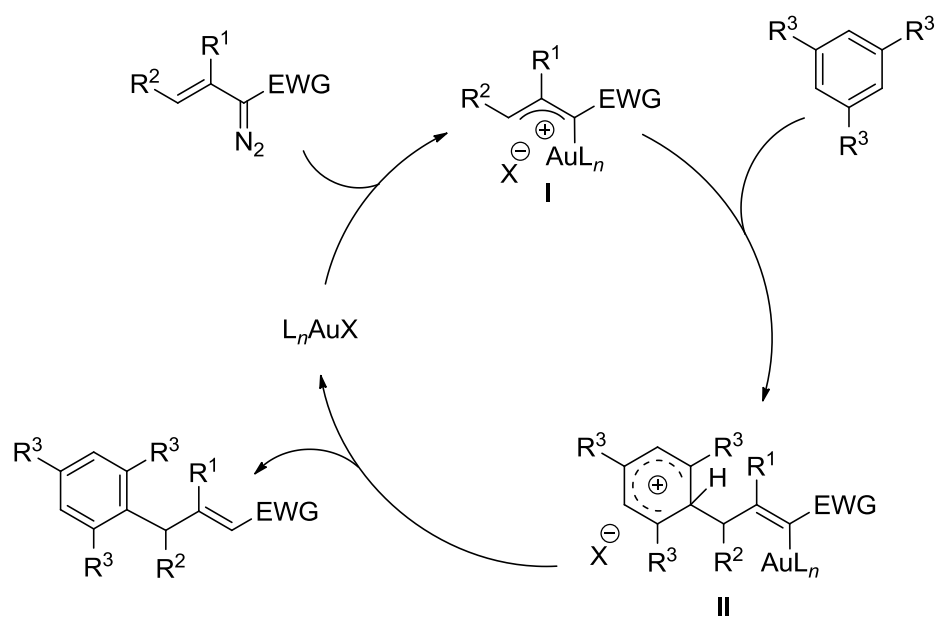
### Discusión de resultados

de acoplamiento (**33**) de forma totalmente estereoselectiva con un rendimiento del 75% (**Esquema 3.15**). Este resultado preliminar abre las puertas a la funcionalización de metallocenos originando productos de difícil acceso mediante metodologías alternativas.



**Esquema 3.15.** *Reacción de ferroceno con vinil carbenoides de oro(I)*

Para explicar la formación de estos productos se propone un mecanismo análogo al descrito en apartados anteriores, con formación inicial de la especie vinil carbénica de oro (**I**), que a través de secuencia sustitución electrófila aromática/protodesmetalación conduciría a los productos *Friedel-Crafts* finales (**Esquema 3.16**).



**Esquema 3.16.** Propuesta mecanística para la formación de productos de sustitución electrófila entre diazoalquenos y arilos electrón-ricos catalizada por complejos de oro(I).

### 3.2.4. Reacción de alqueni diazocompuestos con nitrilos en presencia de un catalizador de oro(I) de tipo NHC: Síntesis de pirroles.

El pirrol es uno de los heterociclos más estudiado en química orgánica debido a su presencia en múltiples estructuras naturales y de interés farmacéutico e industrial.<sup>152</sup> A pesar de que existe un número considerable de metodologías de

<sup>152</sup> Algunas revisiones: (a) J; Bergman, T. Janosik, en *Modern Heterocyclic Chemistry*; J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2011**; *1*, 269; (b) Dudnik, A. S.; Gevorgian, V., en *Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Monocyclic Five-Membered Aromatic Heterocycles*, en *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, A. K. Yudin, Ed.; Wiley-VCH:

síntesis de este heterociclo y de sus derivados, el desarrollo de nuevas aproximaciones a la preparación regioselectiva de derivados de pirrol a partir de reactivos de partida fácilmente accesibles continúa siendo en la actualidad un área de elevado interés.<sup>153</sup> A las metodologías clásicas de condensación, en constante evolución, se han añadido recientemente métodos basados en el empleo de metales de transición. Muchos de los métodos de síntesis de pirroles funcionalizados, entre ellos las síntesis clásicas de *Hantzsch* o de *Knorr*, se basan en el uso de reacciones de ciclación [3+2] entre sustratos apropiados (**Esquema 3.17**). Sorprendentemente, la reacción directa de nitrilos con sintones de tres carbonos en reacciones de ciclación [3+2] ha sido poco explorada.<sup>154,155</sup> Sin embargo, los nitrilos son especialmente atractivos como sustratos en cicloadiciones formales [3+2] debido a la gran cantidad disponible comercialmente. En consecuencia, el desarrollo de aproximaciones de este tipo sería muy interesante desde un punto de vista sintético.

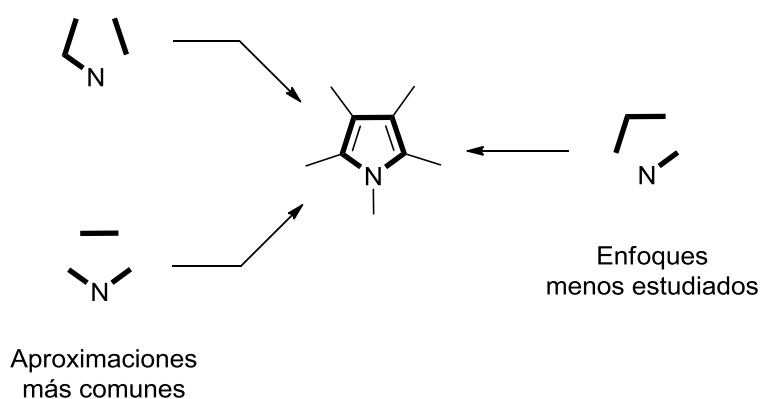
---

Weinheim, **2010**, 227 (c) R. J. Sundberg, en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, 2, 119.

<sup>153</sup> Algunas publicaciones muy recientes que testimonian este vivo interés para la síntesis de pirroles (a) E. E. Schultz R. Sarpong *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4696; (b) B. T. Parr, S. A. Green, H. M. L. Davies *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4716; (c) ; J. Liu, Z. Fang, Q. Zhang, Q. Liu, X Bi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6953; (d) M. Gao. C. He, H. Chen, R. Bai, B. Cheng, A. Lei *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6958.

<sup>154</sup> Para reacciones [3+2] de nitrilos con ciclopropanos dadores/aceptores, véase: (a) M. Yu, B. L. Pagenkopf *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099; (b) M. Yu, G. D. Pantos, J. L. Sessler, B. L. Pagenkopf *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057.

<sup>155</sup> Para reacciones entre nitrilos y ciclopropanos catalizadas por halogenuros de Ga(III) y In(III) para obtener pirroles, véase: S. Araki, T. Tanaka, S. Toumatsu, T. Hirashita *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4025.



**Esquema 3.17.** Aproximaciones posibles de síntesis de derivados de pirrol por cicloadición [3+2].

Por otra parte, la importancia de los diazoalquenos como sintones de tres átomos de carbono en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados catalizada por metales de transición está bien establecida.<sup>156</sup> Los resultados recogidos en el Capítulo 2 de esta Memoria representan un ejemplo claro de la capacidad de los diazoalquenos para participar en reacciones de ciclación [3+2] como sintones de tres átomos de carbono.

En las secciones anteriores de este capítulo se han descrito una serie de aplicaciones sintéticas derivadas de la acentuada electrofilia de los carbenoides de oro generados a partir de diazoalquenos. La búsqueda de nucleófilos alternativos a

<sup>156</sup> Véase apartado **I.3.1.2** pág. 25 de la Introducción y también: (a) Ref. 74(e), pág. 50; (b) X. Xu, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11522; (c) X. Xu, M. O. Ratnikov, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6122; (d) Ref. 50 (a), pág. 39; (e) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10312; (f) M. P. Doyle, W. Hu, D. J. Timmons, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3741.

los hasta ahora empleados nos llevó a considerar el empleo de nitrilos. Nuestra hipótesis de partida era que el ataque del nitrógeno a la posición vinílica conduciría a un intermedio altamente reactivo que pudiera evolucionar por ciclación a derivados de pirrol resultantes de una ciclación formal [3+2].

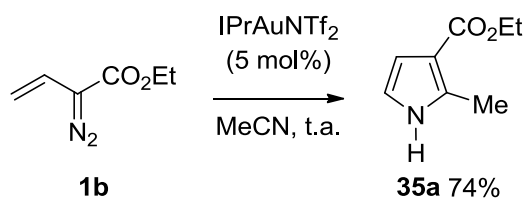
Para los estudios preliminares se seleccionó el 2-diazobut-3-enoato de etilo (**1b**) como sustrato y una serie de catalizadores de metales de transición (5 mol%) en acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. Para nuestra satisfacción, el empleo del complejo IPrAuNTf<sub>2</sub> permitió el aislamiento del pirrol deseado **35a** con un rendimiento del 74% tras purificación cromatográfica (**Esquema 3.18**).<sup>157</sup> Posteriormente, el uso del complejo IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> permitió una ligera mejora del rendimiento al originar el pirrol con un 80% de rendimiento.<sup>158</sup> Una observación interesante es que cuando la reacción se lleva a cabo en diclorometano como disolvente empleando 10 equivalentes de nitrilo se obtiene un resultado comparable. Este hecho no solo permite reducir el exceso de nitrilo sino que, además, convierte en factible la reacción con nitrilos no volátiles.

Cabe destacar que esta reacción de ciclación formal [3+2] transcurre con total regioselectividad. En total acuerdo con nuestras expectativas, el regioisómero formado sugiere el ataque del nitrógeno del nitrilo a la posición vinílica del diazoalqueno.

---

<sup>157</sup> Por el contrario, complejos de cobre, que habían proporcionado buenos resultados en las reacciones con piridinas recogidas en el capítulo 2, no fueron catalizadores eficientes en este proceso aislándose exclusivamente productos de descomposición del diazocompuesto de partida. Idéntico resultado se obtuvo cuando se emplearon complejos de rodio (Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>) o de plata (AgNTf<sub>2</sub>).

<sup>158</sup> Otros catalizadores de oro (2,4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, JohnPhosAuNTf<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>) resultaron totalmente inactivos en este proceso.

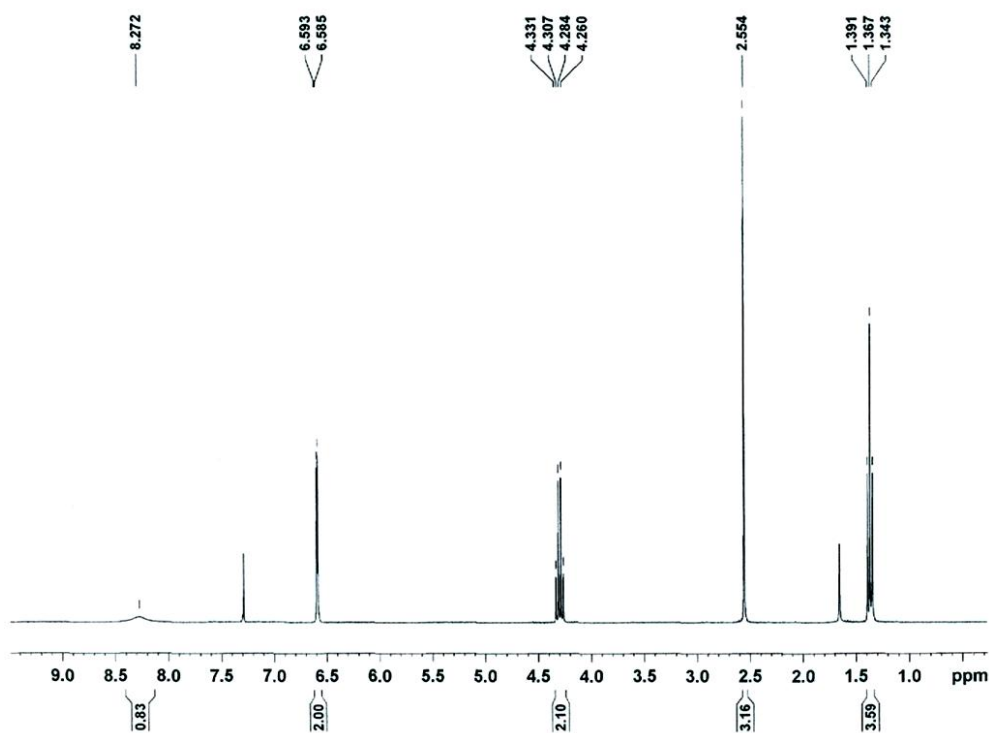


**Esquema 3.18.** Síntesis de pirrol por cicloadición [3+2].

La caracterización del pirrol **35** se llevó a cabo por métodos espectroscópicos. Así, en el espectro de <sup>1</sup>H-NMR (**Figura 3.1**) destaca como más característica una señal ancha a 8.27 ppm asignable al NH del pirrol. Otras señales características son las de los hidrógenos de las posiciones 4 y 5 que se superponen a 6.59 ppm y la del metilo de la posición 2 (singulete a 2.55 ppm).<sup>159</sup>

<sup>159</sup> Los datos espectroscópicos del pirrol **35a** concuerdan plenamente con los descritos en la bibliografía: A. Alberola, A. G. Ortega, M. L. Sadaba, C. Sanudo *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6555.



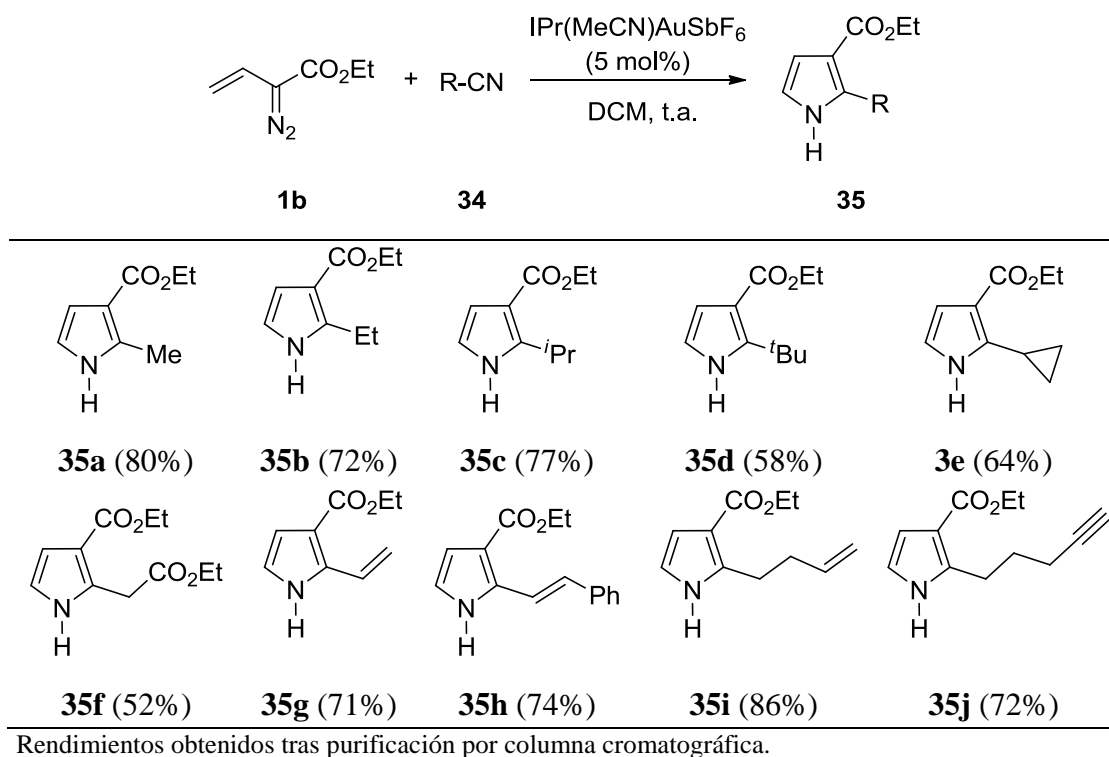


**Figura 3.x.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del pirrol **35a**.

Una vez demostrada la viabilidad de la ciclación [3+2] entre diazoalquenos y nitrilos en presencia de catalizadores de oro procedimos a estudiar la generalidad del proceso. Como se muestra en la **Tabla 3.4**, la reacción tolera el empleo nitrilos con sustituyentes alquilo de naturaleza muy diversa (primarios, secundarios, terciarios y cíclicos) originando los pirroles esperados con rendimientos que van de moderados a buenos. Aparentemente el impedimento estérico en el nitrilo no parece tener un impacto notable en la eficiencia del proceso. Adicionalmente, la reacción es compatible también con un número de grupos funcionales en el nitrilo (ésteres, dobles y triples enlaces). La reacción con nitrilos con dobles o triples enlaces en su

estructura fueron totalmente quimioselectivas no detectándose productos resultantes de la participación de la insaturación.<sup>160</sup>

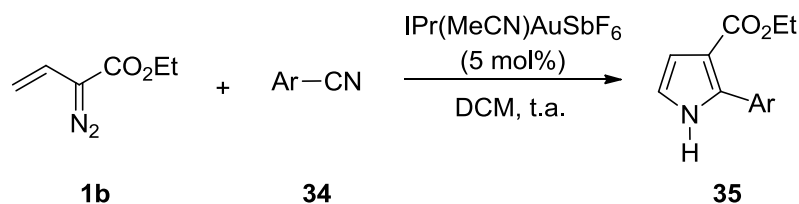
**Tabla 3.4.** Síntesis de pirroles: nitrilos no aromáticos.



Prosiguiendo con el estudio de la generalidad del proceso, en la **Tabla 3.5** se muestran los resultados obtenidos con nitrilos aromáticos.

<sup>160</sup> La reacción de alquenos y alquinos con diazoalquenos en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub> se ha descrito en las secciones **3.2.1** (pág 143) y **3.2.2** (pág. 153) de este mismo capítulo.

**Tabla 3.5.** Síntesis de pirroles: nitrilos aromáticos.



Ent.	Ar	Pirrol	Rend. (%) <sup>a</sup>	Ent.	Ar	Pirrol	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Ph	<b>35k</b>	88	5	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35ñ</b>	62
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35l</b>	68	6	4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35o</b>	66
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35m</b>	73	7	1-naftilo	<b>35p</b>	56
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>35n</b>	69	8	2-furilo	<b>35q</b>	61

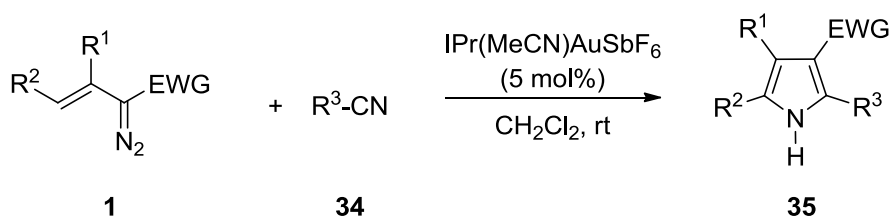
(a) Rendimientos obtenidos tras purificación por columna cromatográfica.

Los resultados que se recogen en la **Tabla 3.5** demuestran que tanto grupos arilo ricos en densidad electrónica como deficientes electrónicamente originan los productos esperados con buenos rendimientos. Como se muestra en las entradas 7 y 8 el proceso se pudo extender a nitrilos con grupos aromáticos fusionados o heteroaromáticos originando los correspondientes pirroles con rendimientos moderados.

Cabe destacar que la reacción es compatible con la presencia de halógenos en el grupo arilo. Así, la presencia de cloro (entrada 4) puede permitir la posterior derivatización del pirrol obtenido mediante procesos de acoplamiento cruzado bien establecidos en la bibliografía. Por otra parte, la síntesis de compuestos fluorados (entrada 5) es de notable importancia en química farmacéutica.

Finalmente, se estudió la variación del diazoalqueno. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.6**.

**Tabla 3.6.** Síntesis de pirroles: variación del diazoalqueno.



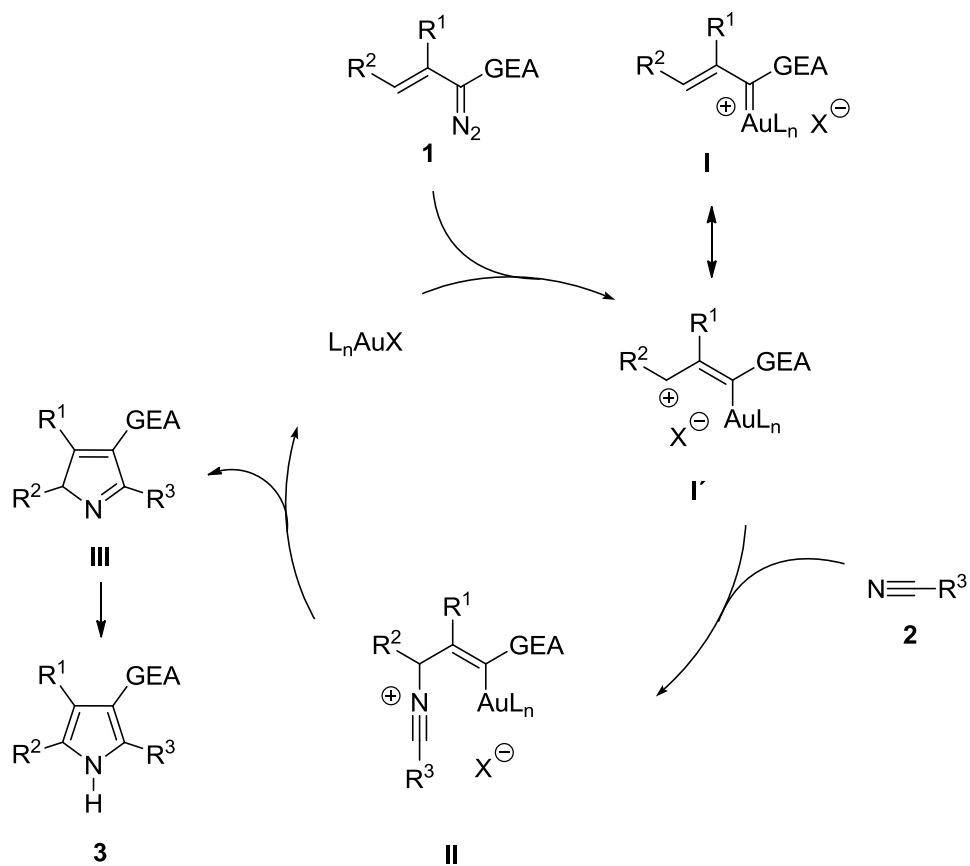
Ent.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	EWG	Pirrol	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	H	H	Ph	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	<b>35r</b>	62
2	H	H	Ph	SO <sub>2</sub> Me	<b>35s</b>	49
3	Me	H	Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>35t</b>	63
4	H	Et	Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>35u</b>	30
5	H	H	CD <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>35v</b>	73
6	D	H	Me	CO <sub>2</sub> Et	<b>35w</b>	76
7	D	H	Ph	CO <sub>2</sub> Et	<b>35x</b>	66

<sup>a</sup>Rendimientos obtenidos tras purificación por columna cromatográfica.

La reacción tolera la presencia de grupos estabilizantes diferentes de un éster como el grupo dietil fosfonato (entrada 1, 62%) o el metilsulfonilo (entrada 2, 49%). La presencia de sustituyentes en α respecto a la función diazo del vinil diazocompuesto es bien tolerada (entrada 3, 63%). Por el contrario, un sustituyente en la posición β conduce a un descenso notable del rendimiento de la reacción (entrada 4). Finalmente, es posible emplear reactivos deuterados tanto en el nitrilo (entrada 5) como en la posición α del diazocompuesto (entradas 6 y 7). En este

último caso se obtienen pirroles deuterados selectivamente en la posición 4 de difícil acceso por metodologías alternativas.

En el **Esquema 3.19** se presenta una propuesta mecanística compatible con los resultados obtenidos y coherente con los mostrados en secciones anteriores de este mismo capítulo.



**Esquema 3.19.** Propuesta mecanística para la formación de pirroles por cicloadición [3+2] a partir de nitrilo y diazoalquenos en presencia de catalizadores de oro(I).

Como se ha comentado en otros apartados de este Capítulo, la reacción se iniciaría con la formación de un vinil carbenoide de oro(I) por descomposición del diazocompuesto. Este intermedio **I**, en resonancia con la forma catiónica **I'**,<sup>161</sup> sufriría el ataque nucleófilo del nitrilo a la posición viníloga del carbenoide, generando el intermedio **II**. Una ciclación-desmetalación liberaría el catalizador que volvería al ciclo catalítico generando el intermedio **III**. Tautomería final conduciría a los pirroles aislados.<sup>162</sup>

De acuerdo con nuestra hipótesis mecanística y tomando en consideración que la naturaleza y, por tanto, la reactividad de los alquénil carbenoides de oro depende en gran medida de los sustituyentes presentes en la agrupación vinilo nos propusimos utilizar un diazocompuesto sustituido en la posición  $\beta$  con un grupo éster.<sup>163</sup> Según nuestras previsiones, dicho sustituyente desestabilizaría a la forma resonante **I'** pudiendo eventualmente favorecer un camino carbénico en el que fuera la forma resonante **I** la que participara. Como se muestra en el **Esquema 3.20** estas expectativas se vieron confirmadas ya que la reacción del diazocompuesto **1g** con benzonitrilo no conduce a un pirrol sino al oxazol **36** con un rendimiento del 71%

---

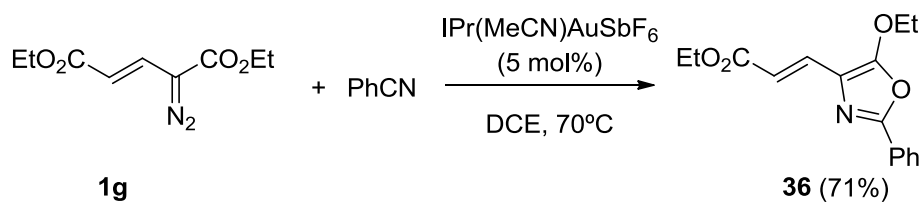
<sup>161</sup> G. Zhang, L. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.

<sup>162</sup> Un posible mecanismo alternativo supone la coordinación inicial del metal al nitrilo. El nitrilo activado sería posteriormente atacado por el carbono nucleófilo de la función diazo. Ciclación con salida de nitrógeno conduciría a los mismos productos de reacción. Sin embargo, ensayos con ácidos de Lewis de distinta naturaleza (Zn(OTf)<sub>2</sub>; Cu(OTf)<sub>2</sub>; BF<sub>3</sub>·(Et<sub>2</sub>O); TiCl<sub>4</sub>), no llevaron en ningún caso a la formación de productos observados. Estudios computacionales orientados a la elucidación del mecanismo de reacción se hallan en curso.

<sup>163</sup> (a) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247 (b) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452; (c) L. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.

*Discusión de resultados*

tras purificación cromatográfica. Este resultado estaría relacionado con el mayor carácter carbénico del vinil carbenoide generado en este caso.



**Esquema 3.20.** *Formación de oxazol 36 por ciclación a la posición carbénica.*

### 3.3. Conclusiones.

- En este capítulo se describe que la reactividad de vinil carbenoides de oro generados a partir de diazoalquenos difiere sustancialmente de la observada cuando se usan fuentes alternativas.

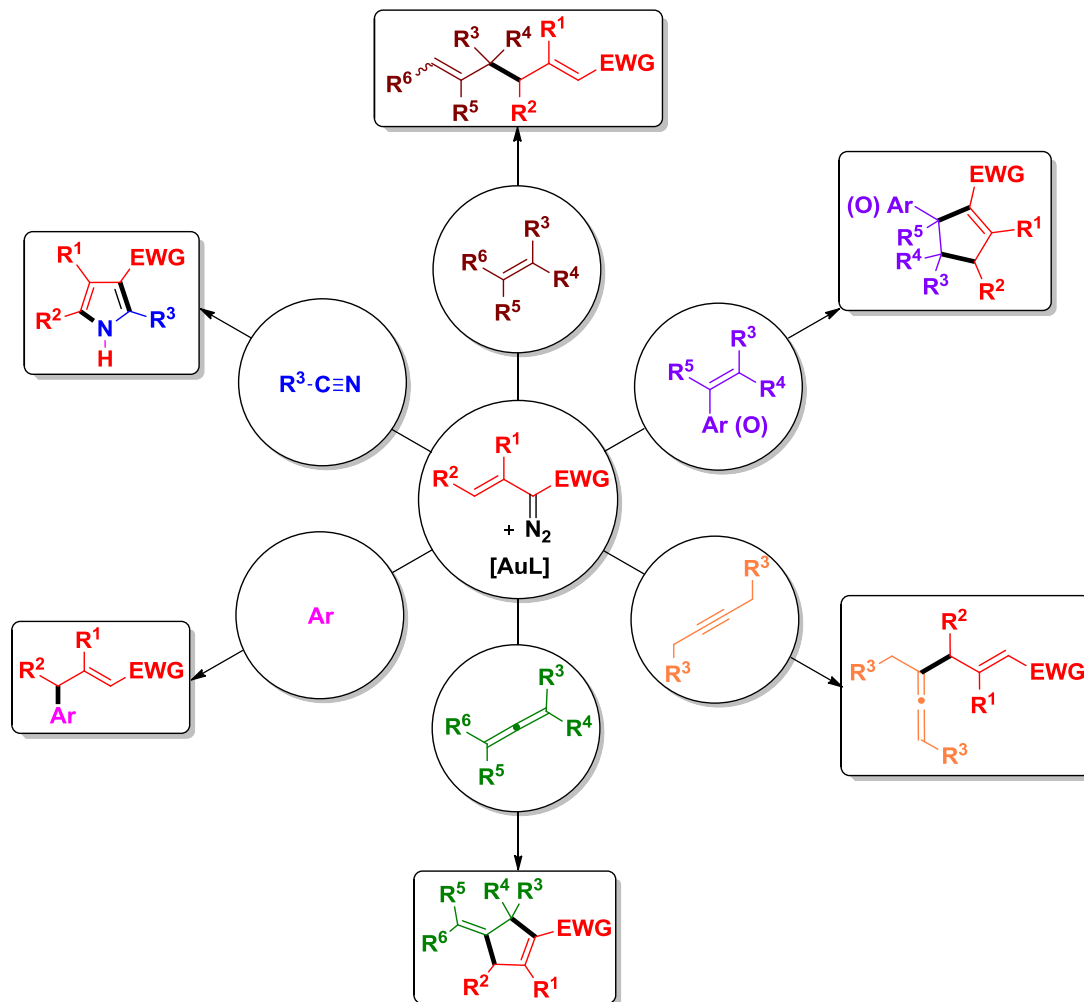
- Aparentemente, la reactividad observada es coherente con la formación de una especie altamente electrófila en la posición vinílica.

- El aprovechamiento de esta nueva reactividad ha permitido desarrollar nuevas aplicaciones sintéticas de diazoalquenos.





3.4. Resumen gráfico.









## **PARTE EXPERIMENTAL**



## P.E.1. Métodos Generales

### P.E.1.1. Condiciones de trabajo y disolventes.

Todas las reacciones llevadas a cabo para completar el trabajo experimental descrito en esta Memoria se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno utilizando técnicas Schlenk convencionales, a menos que se indique diferentemente en casos puntuales.

Los disolventes utilizados en la reacciones se han secado y destilado antes de su empleo según procedimientos habituales (DCM, DCE, THF, metanol, MeNO<sub>2</sub>)<sup>164</sup>. En los otros casos, se ha empleado un sistema patentado de purificación por filtración a través de columnas PureSolv™ de Innovative Technology Inc. (tolueno, acetonitrilo, éter etílico).

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando gel de sílice 60 (230-240 mesh) como fase estacionaria. La técnica de cromatografía de capa fina (TLC) ha sido empleada para el seguimiento de las reacciones y se ha realizado en gel de sílice 60 F<sub>254</sub> soportado sobre placas de aluminio, revelando las TLC mediante su exposición a luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) y posterior empleo de reveladores químicos (disoluciones de K<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub>, *p*-anisaldehído o vainillina).

### P.E.1.2. Técnicas instrumentales.

Los espectros de RMN se registraron en los aparatos Bruker AV-600, AV-400, NAV-400, NAV-300, AV-300 y DPX-300. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) utilizando como referencia

---

<sup>164</sup> W.L.F Armarego, D.D. Perrin *Purification of Laboratory Chemicals* Pergamon Press, Oxford, 1988.



interna el tetrametilsilano, en caso de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, y refiriéndose a la señal residual del disolvente empleado, en el caso de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Las multiplicidades en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN se asignaron utilizando técnicas DEPT. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están expresadas en Hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han obtenido mediante ionización de impacto electrónico se realizaron en un espectrómetro Finnigan-Matt95.

Los espectros de infrarrojo (IR) se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian 1000 FT-IR. Las medidas se llevaron a cabo en disolución de DCM.

### P.E.1.3. Reactivos y productos de partida.

Los reactivos comerciales líquidos se han destilado antes de su uso, el resto se ha adquirido con el mejor grado de pureza accesible y se ha empleado sin ningún tratamiento previo. Los diazocompuestos estabilizados (véase **Tabla I.1**) se han preparado según los métodos descritos en la bibliografía,<sup>165</sup> o adaptando los métodos generales descritos en el apartado **I.2.1**.

---

<sup>165</sup> (a) H. M. L. Davies, P. W. Hougland, W. R. Jr. Cantrell, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 971; (b) H. M. L. Davies, G. Ahmed, M. R. Churchill *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10774; (c) Ref. 94, pág. 75; (d) J. R. Manning, H. M. L. Davies, *Org. Synth.* **2007**, 84, 334.

**P.E.C1. Capítulo 1. Reagrupamiento oxidante de diazoalquenos catalizado por complejos de cobre(II): síntesis de  $\alpha$ -diazoacetatos funcionalizados en la posición  $\gamma$ .**

**P.E.C1.1. Síntesis de iodosilbeneceno (2).<sup>166</sup>**

El iodosilbeneceno se ha preparado según el método descrito en la bibliografía empleando diacetato de iodosilbeneceno y NaOH<sub>ac</sub>.

**P.E.C1.2. Procedimiento general para la síntesis de  $\beta$ -oxo diazocompuestos (3).**

A una suspensión de iodosilbeneceno **2** (110 mg, 0,5 mmol) y Cu(OTf)<sub>2</sub> (9 mg, 0,025 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añade gota a gota una disolución del vinil  $\alpha$ -diazocompuesto **1** (0,5 mmol) en acetonitrilo (5 mL). Se deja la mezcla bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto de partida (5-10 minutos, controlado por TLC). Se concentra la mezcla a baja presión (rotatoria) hasta obtener un residuo de aproximadamente 5 mL. El residuo así conseguido se purifica la mezcla a través de una cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) para obtener el  $\beta$ -oxo diazocompuesto **X** en forma de aceite amarillo.

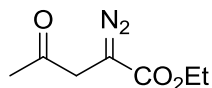
---

<sup>166</sup> H. J. Lucas, E. R. Kennedy, M. W. Formo *Organic Syntheses* **1955**, 3, 483, **1942**, 22, 70.

**2-diazo-4-oxopentanoato de etilo: 3a.**

**Rend.:** 92%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 166.9 (C), 203.2 (C);

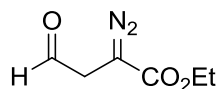
**IR** (neat):  $\nu$  2093, 1710, 1690 cm<sup>-1</sup>;

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 193.0589; medida 193.0591.

**2-diazo-4-oxobutanoato de etilo: 3b.**

**Rend.:** 85%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 9.73 (s, 1H);



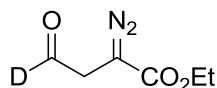
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 166.6 (C), 196.1 (CH);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 179.0433; medida 179.0430.

**4-deutero-2-diazopentanoato de etilo: 3b-D<sub>1</sub>.**

**Rend.:** 75%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H);



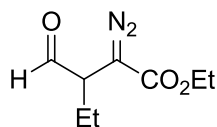
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 166.7 (C), 195.9 (t, *J*<sub>C-D</sub> = 27.0 Hz, CD);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>DN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 180.0495; medida 180.0494.

**2-diazo-3-formilpentanoato de etilo: 3c.**

**Rend.:** 58%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 9.2 y 6.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 9.68 (s, 1H);

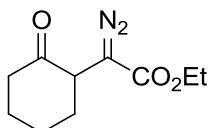


**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.4 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 47.8 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 166.6 (C), 198.3 (CH);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 207.0746; medida 207.0749.

**2-diazo-2-(2-oxociclohexil)acetato de etilo: 3d.**

**Rend.:** 66%.



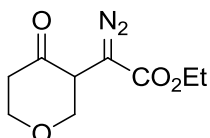
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.60-1.85 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.30-2.56 (m, 3H), 3.43 (dd, *J* = 13.2 y 5.6 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 45.7 (CH), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 166.9 (C), 206.9 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 233.0902; medida 233.0907.

**2-diazo-2-(4-oxotetrahidropiran-3-il)acetato de etilo: 3e.**

**Rend.:** 52%.



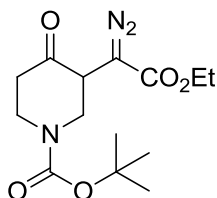
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.48 (ddd, *J* = 14.4, 2.8 y 1.6 Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.8 y 6.0 Hz, 1H), 3.69 (td, *J* = 12.0 y 2.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>), 166.4 (C), 202.3 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 235.0695; medida 235.0697.

**2-(1-*tert*-butoxicarbonil-4-oxopiperidin-3-il)-2-diazoacetato de etilo: 3f.**

**Rend.:** 50%.



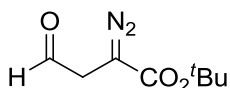
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.46 y 1.49 (2s, 9H), 2.48-2.66 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 11.7 y 6.6 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25-4.47 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 80.9 (C), 154.2 (C), 166.3 (C), 203.4 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 334.1379; medida 334.1383.

**2-diazo-4-oxobutanoato de *tert*-butilo: 3g.**

**Rend.:** 43%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (s, 9H), 3.37 (s, 2H), 9.71 (s, 1H);

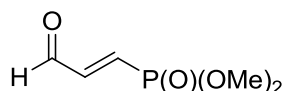
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.3 (CH<sub>3</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (C), 82.0 (C), 166.0 (C), 196.5 (CH);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 207.0746; medida 207.0743.

**(E)-(3-oxoprop-1-en-1-il)fosfonato de dimetilo: 4<sup>167</sup>**

**Rend.:** 68%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 6.69 (dd, *J* = 17.3 y 16.8 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 19.8, 17.3 y 7.2 Hz, 1H), 9.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 53.0 (CH<sub>3</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 5.9 Hz), 136.3 (CH, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 184.1 Hz), 144.4 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 4.5 Hz), 192.9 (CH, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 29.7 Hz);

**<sup>31</sup>P-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.40;

**HRMS (EI):**Masa exacta calculada [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>P]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 164.0238; medida 164.0238.

**P.E.C1.3. Procedimiento general para la síntesis de β,β-dialcoxi diazocompuestos (5).**

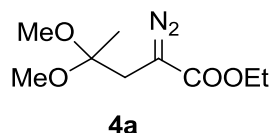
Se prepara una suspensión de iodossilbenceno **2** (110 mg, 0,5 mmol) en el alcohol correspondiente (15 mL). Se forma una suspensión blanca. Transcurridos 15 minutos bajo agitación magnética se obtiene una disolución homogénea. Se añade el Cu(OTf)<sub>2</sub> (9 mg, 0,025 mmol) y se deja agitar 5 minutos más. A la disolución así obtenida se añade gota a gota una disolución del vinil α-diazocompuesto **1** (0.5 mmol) en el mismo alcohol (5 mL). Se deja la mezcla bajo agitación hasta la completa desaparición del diazocompuesto de partida (10-20 minutos, controlado por TLC). Se concentra la mezcla a baja presión (rotatoria) hasta obtener un residuo de aproximadamente 5 mL. El residuo así conseguido se purifica a través de una

<sup>167</sup> K. G. R. Masschelein, C. V. Stevens, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9248.

cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) para obtener el β,β-dialcoxi diazocompuesto **5** en forma de aceite amarillo.

**2-diazo-4,4-dimetoxipentanoato de etilo: 5a.**

**Rend.:** 98%.



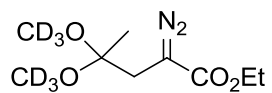
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 101.9 (C), 167.6 (C); **IR** (neat): ν 2093, 1692 cm<sup>-1</sup>;

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 239.1008; medida 239.1007.

**2-diazo-4,4-bis(trideuterometoxi)pentanoato de etilo: 5a-D<sub>6</sub>.**

**Rend.:** 95%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (sep, *J*<sub>C-D</sub> = 21.7 Hz, CD<sub>3</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 101.8 (C), 167.5 (C);

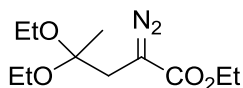
**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>D<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 245.1384; medida 245.1389.



**2-diazo-4,4-dietoxipentanoato de etilo: 5b.**

**Rend.:** 72%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 3.38-3.50 (m, 4H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);



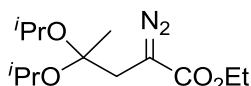
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 101.6 (C), 167.6 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 267.1321; medida 267.1322.

**2-diazo-4,4-diisopropoxipentanoato de etilo: 5c.**

**Rend.:** 55%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 4.07 (sep, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

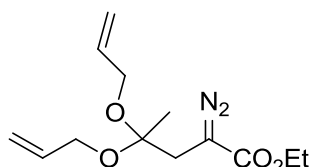


**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH), 102.7 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 295.1634; medida 295.1631.

**4,4-bis(aliloxi)-2-diazopentanoato de etilo: 5d**

**Rend.:** 61%.



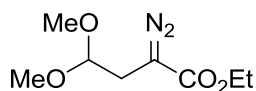
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 4H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.13-5.17 (m, 2H), 5.26-5.31 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (C), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 102.4 (C), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 134.6 (CH);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 291.1321; medida 291.1317.

**2-diazo-4,4-dimetoxibutanoato de etilo: 5e.**

**Rend.:** 55%.



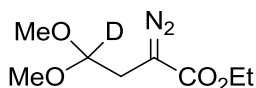
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 103.7 (CH);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 225.0851; medida 225.0851.

**4-deutero-2-diazo-4,4-dimetoxibutanoato de etilo: 5e-D<sub>1</sub>.**

**Rend.:** 62%.



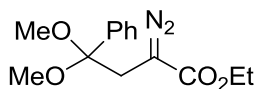
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.48 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 103.2 (t, *J*<sub>C-D</sub> = 24.6 Hz, CD), 167.3 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>DN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 226.0914; medida 226.0916.

**2-diazo-4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de etilo: 5f.**

**Rend.:** 60%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.07-1.15 (m, 3H), 2.87 (s, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.99-4.12 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H);

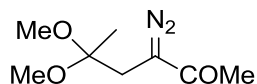
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 103.4 (C), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 139.8 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 301.1164; medida 301.1169.

**3-diazo-5,5-dimetoxihexan-2-ona: 5g.**

**Rend.:** 64%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 3.21 (s, 6H);



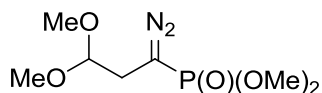
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>3</sub>), 65.5 (C), 102.2 (C), 190.0 (C);

**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, M + Na]<sup>+</sup>: 209.0902; medida 209.0899.

**1-diazo-3,3-dimetoxipropilfosfonato de dimetilo: 4h.**

**Rend.:** 66%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.33 (dd, *J* = 11.4 y 5.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 3.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 6H), 4.44 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.1 (CH<sub>2</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 8.6 Hz), 53.3 (CH<sub>3</sub>, *J*<sub>C-P</sub> = 5.4 Hz), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 104.5 (CH, *J*<sub>C-P</sub> = 2.3 Hz);

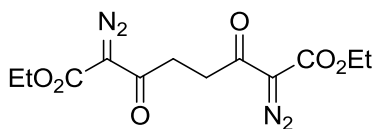
**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>PNa, M + Na]<sup>+</sup>: 261.0616; medida 261.0611.

**P.E.C1.4. Síntesis de 2,7-didiazio-3,6-dioxooctanodioato de dietilo (6).**

A una suspensión de iodosilbenceno (110 mg, 0.5 mmol) y  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (9 mg, 0.025 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añade gota a gota una disolución de vinil diazoacetato **1d** (135.2 mg, 0.5 mmol) in acetonitrilo (5 mL). Se deja la mezcla bajo agitación magnética a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del diazocompuesto de partida (1h, controlado por TLC). Se concentra la mezcla resultante a baja presión y se purifica la mezcla por cromatográfica flash ( $\text{SiO}_2$ , eluyente: 5:1 hexano:acetato de etilo) obteniendo el compuesto **6** como cristales amarillos.

**2,7-didiazio-3,6-dioxooctanodioato de dietilo: 6.**

**Rend.:** 71%.



**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 3.21 (s, 4H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ), 161.3 (C), 191.1 (C);

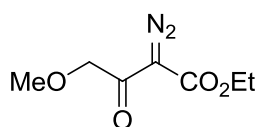
**HRMS (EI)** Masa exacta calculada [ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ ,  $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 333.0811; medida 333.0816.

**P.E.C1.5. Síntesis de 2-diazo-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo (7).**

A una suspensión de iodosilbenceno (110 mg, 0.5 mmol) y Cu(OTf)<sub>2</sub> (9 mg, 0.025 mmol) en metanol (15 mL), se añade gota a gota una disolución de vinil diazoacetato **1d** (135.2 mg, 0.5 mmol) in metanol (5 mL). Se deja la mezcla bajo agitación magnética a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del diazocompuesto de partida (1h, controlado por TLC). Se concentra la mezcla resultante a baja presión y se purifica la mezcla por cromatográfica flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano:acetato de etilo) obteniendo el compuesto **6** como aceite amarillo.

**2-diazo-4-metoxi-3-oxobutanoato de etilo: 7.**<sup>168</sup>

**Rend.:** 71%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 59.5 (CH<sub>3</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 75.8 (CH<sub>2</sub>), 161.1 (C), 188.9 (C)

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 186.0641; medida 186.0642.

<sup>168</sup> K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, G. Y. C. Leung, B. Zou, D. Y.-K. Chen *Asian J. Chem.* **2008**, 413.

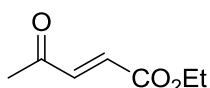
**P.E.C1.6. Síntesis de (*E*)-4-oxopent-2-enoato de etilo (**8**).**

A una disolución de **3a** (51 mg, 0.3 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añade [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>][BF<sub>4</sub>] (4.7 mg, 0.015 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del diazocompuesto (2h, controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **8** como aceite incoloro.

**(*E*)-4-oxopent-2-enoato de etilo: **8**.**<sup>169</sup>

**Rend.:** 91%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 131.6 (CH), 139.9 (CH), 168.4 (C), 197.6 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 142.0630; medida 142.0627.

<sup>169</sup> M. D. Ronsheim, C. K. Zercher *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4535.

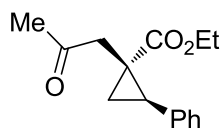
**P.E.C1.7. Síntesis de ciclopropanos (9).**

A una disolución de **3a** (51 mg, 0.3 mmol) y del correspondiente alqueno (0.6 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a -50 °C, se añade Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (6.6 mg, 0.015 mmol). Se deja que la mezcla de reacción bajo agitación magnética alcance temperatura ambiente (2h). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **9** correspondiente como aceite incoloro.

**(1R\*, 2R\*)-1-(2-oxopropil)-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo: 9a.**

**Rend.:** 52%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (dd, *J* = 7.2 y 5.2 Hz, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.2 y 0.8 Hz, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 3H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (C), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 127.0 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (CH), 136.5 (C), 173.9 (C), 206.3 (C);

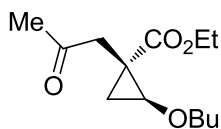
**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 246.1256; medida 246.1251.



**(1*R*\*, 2*S*\*)-2-butoxi-1-(2-oxopropil)ciclopropanocarboxilato de etilo: 9b.**

**Rend.:** 56%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.91-0.95 (m, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 7.2 y 4.8 Hz, 1H), 4.10 (qd, *J* = 7.2 y 1.2 Hz, 2H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 62.9 (CH), 71.3 (CH<sub>2</sub>), 173.0 (C), 206.7 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 242.1518; medida 242.1519.

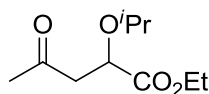
**P.E.C1.8. Síntesis de 2-isopropoxi-4-oxopentanoato (10).**

A una disolución de **3a** (51 mg, 0.3 mmol) y de isopropanol (0.9 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a -50 °C, se añade Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (6.6 mg, 0.015 mmol). Se deja que la mezcla de reacción bajo agitación magnética alcance temperatura ambiente (2h). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **10** como aceite incoloro.

**2-isopropoxi-4-oxopentanoato: 10.**

**Rend.:** 82%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 16.4 y 4.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.4 y 8.4 Hz, 1H), 3.68 (sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 8.4 y 4.0 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 72.6 (CH), 172.7 (C), 205.0 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 202.1205; medida 202.1201.

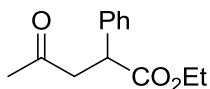
**P.E.C1.9. Síntesis de 4-oxo-2-fenilpentanoato de etilo (11).**

Una disolución de **3a** (51 mg, 0.3 mmol) y de ácido fenilborónico (73mg 0.6 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se calienta a 110 °C hasta la completa desaparición del diazocompuesto (1h, controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **11** como aceite incoloro.

**4-oxo-2-fenilpentanoato de etilo: 11.**<sup>170</sup>

**Rend.:** 68%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 18.0 y 4.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 18.0 y 10.4 Hz, 1H), 4.04-4.21 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 5H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>3</sub>), 46.3 (CH), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 138.3 (C), 173.2 (C), 206.3 (C);

**HRMS (ED):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 220.1099; medida 220.1098.

---

<sup>170</sup> Ref. 104(a), pág. 88.

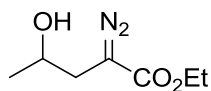
**P.E.C1.10. Síntesis de 2-diazo-4-hidroxipentanoato de etilo (12).**

A una disolución de **3a** (51 mg, 0.3 mmol) en metanol (5 mL) a 0 °C, se añade NaBH<sub>4</sub> en pequeñas porciones (23 mg 0.6 mmol). Se deja que la mezcla de reacción bajo agitación magnética alcance temperatura ambiente (1h). Se remueve el disolvente a presión reducida y se extrae con DCM. Se remueve el DCM obteniendo el compuesto **12** como aceite amarillo, sin necesidad de ulteriores purificaciones.

**2-diazo-4-hidroxipentanoato de etilo: 12.**

**Rend.:** 92%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (dd, *J* = 15.3 y 7.5 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.3 y 4.2 Hz, 1H), 2.78 (br, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.8 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 67.7 (CH), 168.7 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 172.0848; medida 172.0851.

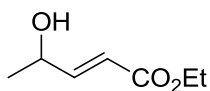
**P.E.C1.11. Síntesis de 4-oxo-2-fenilpentanoato de etilo (13).**

Una disolución de **12** (52 mg, 0.3 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se calienta a 110 °C hasta la completa desaparición del diazocompuesto (1h, controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **13** como aceite incoloro.

**(E)-4-hidroxipent-2-enoato de etilo: 13.**

**Rend.:** 92%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.97 (br, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.21, 4.50 (quint, *J* = 6.3 Hz, 1H); 6.03 (dd, *J* = 15.6 Hz y 1.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.6 y 4.8 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH), 119.6 (CH), 150.9, 167.0 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 144.0786; medida 144.0782.

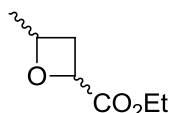
**P.E.C1.12. Síntesis de 4-metiloxetano-2-carboxilato de etilo (14).**

A una disolución de **12** (52 mg, 0.3 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a -50 °C, se añade Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (6.6 mg, 0.015 mmol). Se deja que la mezcla de reacción bajo agitación magnética alcance temperatura ambiente (2h). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **14** como aceite incoloro.

**4-metiloxetano-2-carboxilato de etilo: 14 (mezcla de diastereoisómeros).**

**Rend.:** 52%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.33 (m 6H), 1.76-1.99 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H); 4.32-4.47 (m, Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH), 66.9 (CH), 68.8 (CH), 70.4 (CH), 174.6 (C); 175.0 (C);

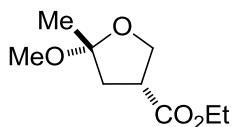
**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 144.0786; medida 144.0791.

**P.E.C1.13. Síntesis de (3R\*,5R\*)-5-metoxi-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxilato (15).**

A una disolución de **5a** (72 mg, 0.3 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a -50 °C, se añade Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (6.6 mg, 0.015 mmol). Se deja que la mezcla de reacción bajo agitación magnética alcance temperatura ambiente (2h). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el compuesto **15** como aceite incoloro.

**(3R\*,5R\*)-5-metoxi-5-metiltetrahidrofuran-3-carboxilato: 15.**

**Rend.:** 72%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.04 (dd, *J* = 13.2 Hz y 10.8 Hz 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.2 Hz y 4.8 Hz 1H), 3.10-1.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 4.04 (d, *J* = 1.8 Hz 1H), 4.04 (d, *J* = 3.0 Hz 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.9 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 107.3 (C), 172.7 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 188.1049; medida 188.1049.

**P.E.C2. Capítulo 2. Ciclación [3+2] de diazoalquenos y piridinas catalizada por bromuro de cobre(I): síntesis regioselectiva de indolizinas funcionalizadas.**

**P.E.C2.1. Procedimiento general para la síntesis catalizada por Cu(I) de indolizinas (17) a partir de piridinas (16) y diazoalqueno (1).**

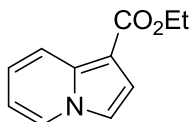
A una disolución de un derivado piridínico **16** (0.5 mmol) y del diazocompuesto **1** en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade CuBr (3.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la reacción protegida de la luz y bajo agitación magnética hasta la desaparición del diazocompuesto (4-14h, controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía flash protegiendo la columna de la luz, empleando eluyentes desoxigenados y SiO<sub>2</sub> desactivada (eluyente: 5:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo la indolizina **16** correspondiente. Algunas de las indolizinas descritas presentan una elevada sensibilidad al aire y a la luz. Es aconsejable evitar la exposición de los productos finales al aire ya la luz en todos los pasos del procedimiento descrito.



**Indolizina-1-carboxilato de etilo: 17ba.**<sup>171</sup>

**Rend.:** 34%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.0 y 6.6 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H);



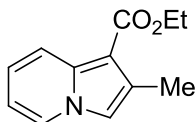
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 Mz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 104.0 (C), 112.3 (CH), 113.5 (CH), 116.2 (CH), 119.9 (CH), 122.1 (CH), 125.9 (CH), 135.7 (C), 164.9 (C).

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 189.0790; medida 189.0791.

**2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17aa.**

**Rend.:** 90%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);



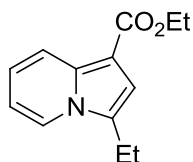
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 102.6 (C), 111.9 (CH), 113.2 (CH), 119.7 (CH), 121.8 (CH), 125.2 (CH), 128.5 (C), 136.6 (C), 165.6 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 203.0946; encontrada 203.0949.

<sup>171</sup> M. R. Del Giudice, G. Settini, M. Delfini *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4067.

**3-etilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ea.**

**Rend.:** 25%.



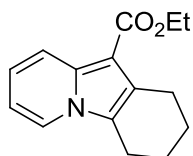
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.3 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 102.8 (C), 112.1 (CH), 112.9 (CH), 120.0 (CH), 121.2 (CH), 122.6 (CH), 127.1 (C), 135.7 (C), 165.2 (C);

**HRMS (ED):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 217.1103; encontrada 217.1105.

**1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-carboxilato de etilo: 17la.**

**Rend.:** 50%.



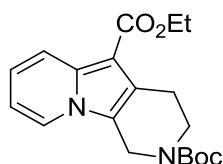
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.86-1.98 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 2H), 3.00-3.03 (m, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>), 100.7 (C), 111.7 (CH), 119.4 (CH), 120.9 (CH), 121.4 (C), 121.7 (CH), 126.8 (C), 135.5 (C), 165.7 (C);

**HRMS (ED):** Masa exacta calculada [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 243.1259; encontrada 243.1268.

**5-ethyl 3,4-dihidropirido[4,3-b]indolizina-2,5(1H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-etilo: 17na.**

**Rend.:** 50%.



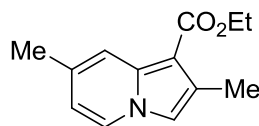
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 3.08 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.74 (brs, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3 CH<sub>3</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C), 100.9 (C), 112.4 (CH), 117.8 (C), 119.8 (CH), 121.5 (CH), 121.6 (CH), 124.8 (C), 135.8 (C), 15.2 (C), 165.3 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 344.1736; encontrada 344.1739.

**2,7-dimetilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ab.**

**Rend.:** 94%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 6.8 y, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H);

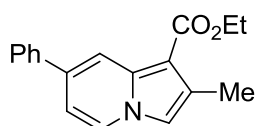
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 101.2 (C), 112.6 (CH), 114.5 (CH), 118.2 (CH), 124.7 (CH), 128.1 (C), 132.8 (C), 137.2 (C), 165.8 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 217.1103; encontrada 217.1108.

**2-metil-7-fenilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ac.**

**Rend.:** 76%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.2 y 2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 7.2 y 0.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H);



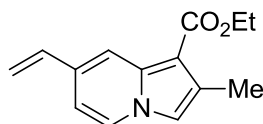
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 103.2 (C), 111.6 (CH), 113.0 (CH), 116.7 (CH), 125.3 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (C), 134.6 (C), 136.9 (C), 139.2 (C), 165.7 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 279.1259; encontrada 279.1258.

**2-metil-7-vinilindolizina-1-carboxilato de3 etilo: 17ad.**

**Rend.:** 37%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 17.4 y 10.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.2 y 1.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H);

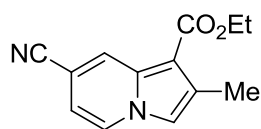


**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 103.6 (C), 108.9 (CH), 113.7 (CH), 114.4 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (CH), 125.0 (CH), 128.8 (C), 131.5 (C), 135.7 (CH), 136.6 (C), 165.6 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 229.1103; encontrada 229.1106.

**7-ciano-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ae.**

**Rend.:** 74%.



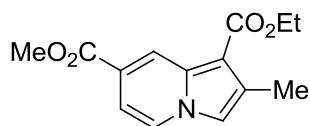
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.8 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 103.6 (C), 107.0 (C), 111.7 (CH), 116.3 (CH), 118.5 (C), 125.3 (CH), 126.3 (CH), 131.1 (C), 133.4 (C), 164.6 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 228.0899; encontrada 228.0894.

**2-metilindolizina-1,7-dicarboxilato de 1-etilo y 7-metilo: 17af.**

**Rend.:** 85%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H);

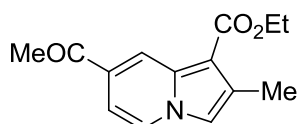
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (C), 111.1 (CH), 115.4 (CH), 122.6 (C), 122.7 (CH), 124.5 (CH), 130.4 (C), 134.5 (C), 165.1 (C), 166.2 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 261.1001; encontrada 261.1002.

**7-acetil-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ag.**

**Rend.:** 50%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H);



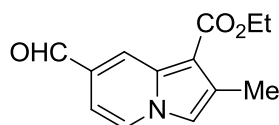
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 107.2 (C), 109.5 (CH), 115.7 (CH), 122.5 (CH), 124.7 (CH), 129.7 (C), 130.4 (C), 134.4 (C), 165.2 (C), 196.3 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 245.1052; encontrada 245.1055.

**7-formil-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ah.**

**Rend.:** 40%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.91 (s, 1H);



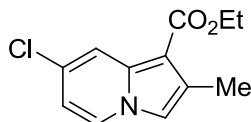
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 107.8 (CH), 108.3 (C), 116.6 (CH), 125.3 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (C), 130.7 (C), 134.3 (C), 165.0 (C), 190.3 (CH);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 231.0895; encontrada 231.0894.

**7-cloro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ai.**

**Rend.:** 74%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H);



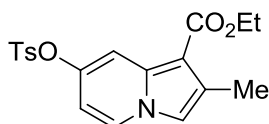
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.8 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 103.0 (C), 113.3 (CH), 113.4 (CH), 118.5 (CH), 125.7 (CH), 128.4 (C), 129.3 (C), 136.2 (C), 165.2 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 237.0557; encontrada 237.0562.

**2-metil-7-(tosiloxi)indolizina-1-carboxilato de etilo: 18aj.**

**Rend.:** 28%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.47 (s, 6H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 7.5 y 2.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H);

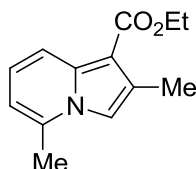


**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.7 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 104.4 (C), 108.6 (CH), 112.0 (CH), 113.5 (CH), 126.3 (CH), 128.6 (CH), 129.89 (CH), 129.94 (C), 132.2 (C), 135.6 (C), 144.4 (C), 145.6 (C), 165.0 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 373.0984; encontrada 373.0988.

**2,5-dimetilindolizina-1-carboxilato de etilo 17ak.**

**Rend.:** 40%.



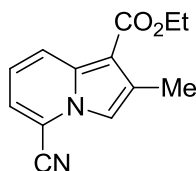
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.1 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 102.9 (C), 110.2 (CH), 111.6 (CH), 117.3 (CH), 122.2 (CH), 128.6 (C), 133.2 (C), 137.2 (C), 165.8 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 217.1103; encontrada 217.1105.

**5-ciano-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17al.**

**Rend.:** 24%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 113.5 (C), 114.2 (CH), 119.4 (CH), 121.3 (CH), 124.8 (CH), 130.3 (C), 135.4 (C), 140.3 (C), 142.7 (C), 164.9 (C);

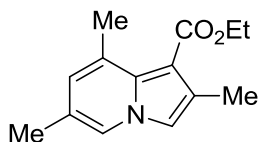
**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 228.0899; encontrada 228.0903.



**2,6,8-trimetilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17am.**

**Rend.:** 66%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H);



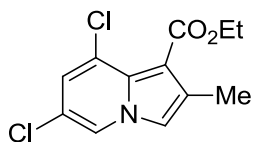
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.1 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 104.5 (C), 113.0 (CH), 120.9 (C), 121.2 (CH), 126.0 (CH), 127.0 (C), 128.6 (C), 133.7 (C), 166.0 (C);

**HRMS (EI):** Calculada psrs[C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 231.1259; encontrada 231.1261.

**6,8-dicloro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17an.**

**Rend.:** 60%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H);



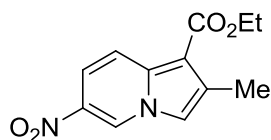
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.9 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 108.0 (C), 114.1 (CH), 118.2 (C), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 124.8 (C), 128.0 (C), 128.3 (C), 165.1 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 271.0167; encontrada 271.0169.

**2-metil-6-nitroindolizina-1-carboxilato: 17añ.**

**Rend.:** 64%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H);



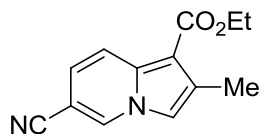
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.4 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 108.0 (C), 115.4 (CH), 116.1 (CH), 119.6 (CH), 125.8 (CH), 132.8 (C), 136.4 (C), 137.2 (C), 165.0 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 248.0797; encontrada 248.0789.

**6-ciano-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ao.**

**Rend.:** 66%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H);

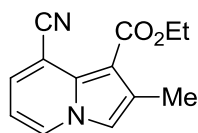


**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.3 (CH<sub>3</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 98.1 (C), 106.1 (C), 115.0 (CH), 117.5 (C), 120.9 (CH), 121.1 (CH), 131.5 (C), 131.6 (CH), 135.7 (C), 165.2 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 228.0899; encontrada 228.0892.

**8-ciano-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ao'.**

**Rend.:** 7%.



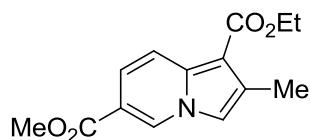
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.7 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 104.0 (C), 106.2 (C), 110.3 (CH), 114.8 (CH), 117.2 (C), 129.4 (CH), 130.1 (C), 132.1 (CH), 153.1 (C), 164.2 (C);

**HRMS** (EI): Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 228.0899; encontrada 228.0904.

**2-metilindolizina-1-etil,-6-metil dicarboxilato: 17ap.**

**Rend.:** 40%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H);

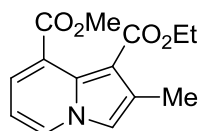
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 104.4 (C), 114.4 (CH), 115.7 (C), 118.9 (CH), 120.9 (CH), 129.6 (CH), 130.4 (C), 136.8 (C), 165.2 (C), 165.7 (C);

**HRMS** (EI): Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 261.1001; encontrada 261.1001.

**2-metilindolizina-1-etil,-8-metil dicarboxilato: 17ap’.**

**Rend.:** 14%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H);



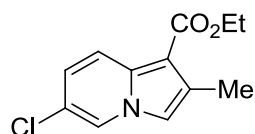
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.6 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 105.4 (C), 110.5 (CH), 113.6 (CH), 123.6 (CH), 124.6 (C), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 131.0 (C), 165.4 (C), 167.9 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 261.1001; encontrada 261.1005.

**6-cloro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17aq.**

**Rend.:** 18%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H);

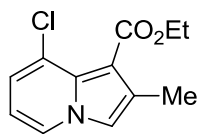


**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 103.7 (C), 113.6 (CH), 120.0 (C), 120.1 (CH), 122.8 (CH), 122.9 (CH), 129.2 (C), 134.6 (C), 165.3 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 237.0557; encontrada 237.0559.

**8-cloro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17aq'.**

**Rend.:** 27%.



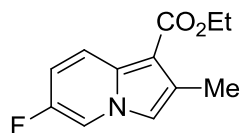
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.0 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 106.8 (C), 110.7 (CH), 113.6 (CH), 121.5 (CH), 123.8 (CH), 124.5 (C), 127.3 (C), 130.0 (C), 165.6 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 237.0557; encontrada 237.0554.

**6-fluoro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ar.**

**Rend.:** 15%.

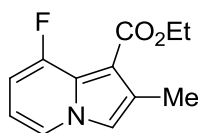
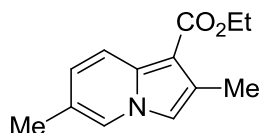


**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 10.0, 8.0 y 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.0 y 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 10.0 y 5.6 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 103.5 (C), 111.6 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 39.0 Hz), 113.5 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 24.0 Hz), 114.3 (CH), 120.4 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.4 (C), 134.0 (C), 153.4 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 234.0 Hz), 165.3 (C);

**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): -141.67;

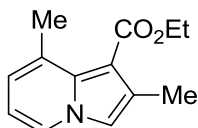
**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 221.0852; encontrada 221.0853.

**8-fluoro-2-metilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17ar'.****Rend.:** 45%.**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 11.6 y 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H);**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.7 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 104.3 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 4.5 Hz), 105.1 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 20.2 Hz), 110.7 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 7.5 Hz), 114.9 (CH), 121.6 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 4.5 Hz), 126.3 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 33.0 Hz), 128.6 (C), 154.0 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 252.0 Hz), 164.7 (C);**<sup>19</sup>F-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): -116.45;**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 221.0852; encontrada 221.0860.**2,6-dimetilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17as.****Rend.:** 54% (mezcla 1:10 con 17as').**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H);**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 18.07 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 102.1 (C), 113.0 (CH), 119.1 (CH), 121.4 (C), 123.1 (CH), 125.0 (CH), 128.1 (C), 135.4 (C), 165.7 (C);**HRMS (EI)** (mezcla de 17as y 17as'): Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 217.1103; encontrada 217.1104.

**2,8-dimetilindolizina-1-carboxilato de etilo: 17as'.**

**Rend.:** 54% (mezcla 1:10 con **17as**).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H);



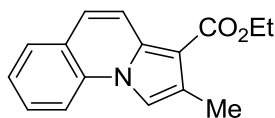
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 105.1 (C), 111.6 (CH), 113.2 (CH), 122.6 (CH), 123.3 (CH), 127.2 (C), 129.2 (C), 134.6 (C), 166.0 (C);

**HRMS (EI)** (mezcla de **17as** y **17as'**): Masa exacta calculada [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 217.1103; encontrada 217.1104.

**2-metilpirrol[1,2-*a*]quinolina-3-carboxilato de etilo: 17at.**

**Rend.:** 65%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H);



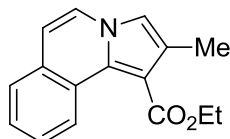
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 106.2 (C), 111.8 (CH), 114.4 (CH), 118.7 (CH), 122.9 (CH), 123.8 (C), 124.1 (CH), 126.7 (C), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 132.2 (C), 134.6 (C), 165.7 (C);

**HRMS (EI)**: Masa exacta calculada [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 253.1103; encontrada 253.1103.

**2-metilpirrol[2,1-a]isoquinolina-1-carboxilato de etilo:17au.**

**Rend.:** 80%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.44- 7.62 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);



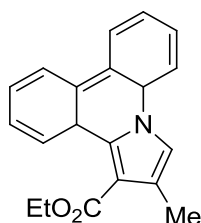
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.5 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (C), 112.9 (CH), 115.1 (CH), 123.7 (CH), 125.5 (C), 125.7 (C), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.8 (C), 131.6 (C), 166.8 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 253.1103; encontrada 253.1104.

**2-metilpirrol[1,2-f]fenantridina-1-carboxilato de etilo: 17av.**

**Rend.:** 30%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 7.1 y 2.1 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 111.0 (C), 112.5 (CH), 115.2 (CH), 121.8 (C), 122.2 (CH), 123.8 (CH), 124.4 (CH), 125.0 (C), 125.2 (C), 126.2 (CH), 126.4 (C), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 130.3 (C), 131.9 (C), 167.3 (C);

**HRMS (EI):** Masa exacta calculada [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>), 303.1259; encontrada 303.1268.



**P.E.C3. Capítulo 3. Generación de vinil carbenoides de oro a partir de diazoalquenos y estudio de su reactividad frente a sustratos insaturados.**

**P.E.C3.1. Síntesis de los dienos 20.**

**Procedimiento A.** (Olefinas líquidas) A una disolución de **1** (0.5 mmol) y de la correspondiente olefina **19** (2 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAuNTf<sub>2</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (2-4h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 20:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

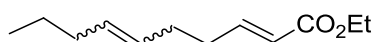
**Procedimiento B.** (Olefinas gaseosas) Se satura una disolución de **1** (0.5 mmol) en DCM anhidro (5 mL) burbujeando la olefina gaseosa **19** a temperatura ambiente. Se añade a la disolución saturada IPrAuNTf<sub>2</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (2-4h controlado por TLC). Se remueve cuidadosamente el disolvente a presión reducida. Se diluye el residuo en pentano (7mL) y se filtra sobre celita. Se remueve el disolvente y se obtienen los dienos correspondientes.

**(2E)-deca-2,6-dietil-dienoato: 20a (mezcla 1:1 de isómeros Z/E).**<sup>172</sup>

**Procedimiento A.**

**Rend.:** 67%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (6E + 6Z isómero): 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 4H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.31-5.46 (m, 2H), 5.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 15.6 y 7.2 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): (6E isómero): 13.6 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 121.5 (CH), 128.5 (CH), 131.6 (CH), 148.7 (CH), 166.73 (C). (6Z isómero, se han listado sólo las señales claramente asignables): 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 121.6 (CH), 127.9 (CH), 131.1 (CH), 148.6 (CH), 149.0 (CH), 166.67 (C);

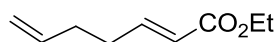
**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 196.1463, encontrada: 196.1465.

<sup>172</sup> V. Komanduri, F. Pedraza, M. J. Krische, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1569.

**(E)-2,6-heptadienoato de etilo: 20b.**<sup>173</sup> Procedimiento B.

**Rend.:** 92%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.20-2.37 (m, 4H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 15.6 y 6.6 Hz, 1H);



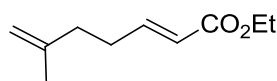
**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 115.5 (CH<sub>2</sub>), 121.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (CH), 166.6 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 154.0994, encontrada 154.0994.

**(E)-6-metilhepta-2,6-dienoate de etilo: 20c.** Procedimiento B.

**Rend.:** 75%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 MHz): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 15.6 y 6.6 Hz, 1H);



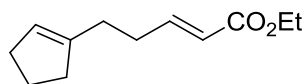
**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75 MHz): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (CH<sub>2</sub>), 121.4 (CH), 144.6 (C), 148.4 (CH), 166.3 (C);

**HRMS (IE):** Masa exacta calculada [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 168.1150, encontrada: 168.1153.

<sup>173</sup> J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1038.

**(E)-5-(ciclopent-1-en-1-il)pent-2-enoato de etilo: 20d. Procedimiento A.**

**Rend.:** 81%.



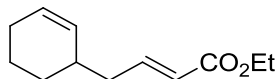
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.23-2.41 (m, 8H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.37-5.38 (m, 1H), 5.84 (dt, *J* = 15.9 y 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 15.9 y 6.6 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 121.7 (CH), 124.6 (CH), 143.5 (C), 149.3 (CH), 167.1 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 194.1307, encontrada 194.1305.

**(E)-4-(ciclohex-2-en-1-il)but-2-enoato de etilo: 20e. Procedimiento A.**

**Rend.:** 58%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.58-1.82 (m, 4H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 3H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (dd, *J* = 10.2 y 1.8 Hz, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 15.6 y 7.2 Hz, 1H);

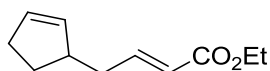
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 123.0 (CH), 128.4 (CH), 130.9 (CH), 148.1 (CH), 167.0 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 194.1307, encontrada 194.1309.

**(E)-4-(ciclopent-2-en-1-il)but-2-enoato de etilo: 20f. Procedimiento A.**

**Rend.:** 62%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 2.03-2.38 (m, 5H), 2.80-2.87 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 5.90 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 15.6 y 7.2 Hz, 1H);



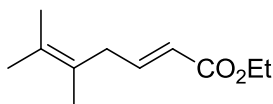
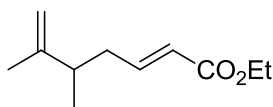
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 122.2 (CH), 131.4 (CH), 133.8 (CH), 147.9 (CH), 166.7 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 180.1150, encontrada 180.1146

**(E)-5,6-dimetilhepta-2,6-dienoate de etilo: 20g. Procedimiento A.**

**Rend.:** 63% (mezcla 4:1 20g:20g').

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.13-2.38 (m, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.82 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J* = 15.6 y 6.9 Hz, 1H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 110.5 (CH<sub>2</sub>), 122.7 (CH), 148.1 (CH), 149.0 (C), 167.0 (C);

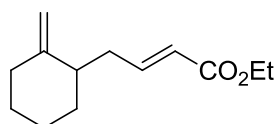
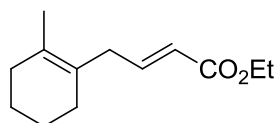
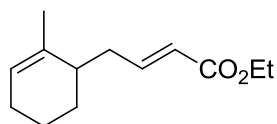
**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 182.1307, encontrada 182.1312.

(*E*)-4-(2-metilciclohex-1-en-1-il)but-2-enoato de etilo: **20h**;

(*E*)-4-(2-metilciclohex-2-en-1-il)but-2-enoato de etilo: **20h'**;

(*E*)-4-(2-metileneciclohexil)but-2-enoato d etilo: **20h''**. Procedimiento A.

**Rend.:** 67% (mezcla 1.5:1:1 XX:xx':XX'').



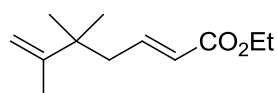
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, **20h** + **20h'** + **20h''**), 1.58-2.52 (m, **20h** + **20h'** + **20h''**), 2.87 (d, *J* = 6.6 Hz, **20h'**), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, **20h** + **20h'** + **20h''**), 4.58 (s, **20h''**), 4.71 (s, **20h''**), 5.45-5.47 (m, **20h**), 5.75-5.89 (m, **20h** + **20h'** + **20h''**), 6.86-6.97 (m, **20h** + **20h'** + **20h''**);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH), 42.2 (CH), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 105.9 (CH<sub>2</sub>), 121.0 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 123.7 (CH), 125.6 (C), 129.3 (C), 135.4 (C), 147.1 (CH), 148.2 (CH), 148.4 (CH), 151.7 (C), 166.5 (C), 166.6 (C), 166.9 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 208.1463, encontrada 208.1459.

(*E*)-5,5,6-trimetilhepta-2,6-dienoato de etilo: **20i**. Procedimiento A.

**Rend.:** 76%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.09 (s, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.27 (dd, *J* = 7.5 y 1.5 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 5.82 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 6.85 (dt, *J* = 15.6 y 7.5 Hz, 1H);

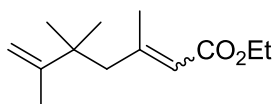
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 39.4 (C), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 110.7 (CH<sub>2</sub>), 123.4 (CH), 146.8 (CH), 151.2 (C), 166.9 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 196.1463, encontrada 196.1461.

**3,5,5,6-tetrametilhepta-2,6-dienoato de etilo: 20j. Procedimiento A.**

**Rend.:** 57%. (mezcla 1:1 isómeros *Z/E*)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.287 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.291 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.75-4.79 (m, 4H), 5.60 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H);



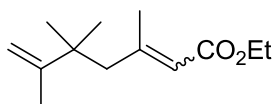
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 39.5 (C), 39.9 (C), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH), 118.5 (CH), 151.5 (C), 152.9 (C), 158.1 (C), 158.3 (C), 166.66 (C), 166.71 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 210.1620, encontrada 210.1620.

**(E)-4-etil-5,5,6-trimetilhepta-2,6-dienoato de etilo: 20k. Procedimiento A.**

**Rend.:** 40%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.12-1.23 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.06 (td, *J* = 10.8 y 2.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.81 (dd, *J* = 15.6 y 0.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 15.6 y 10.0 Hz, 1H);



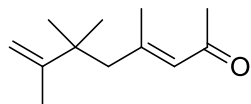
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 41.9 (C), 51.6 (CH), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 110.7 (CH<sub>2</sub>), 123.1 (CH), 150.4 (CH), 151.5 (C), 166.4 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 224.1776, encontrada 224.1778.

**(E)-4,6,6,7-Tetrametilocta-3,7-dien-2-ona: 20l. Procedimiento A.**

**Rend.:** 53%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.08 (s, 6H), 1.79 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 4.73 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H);



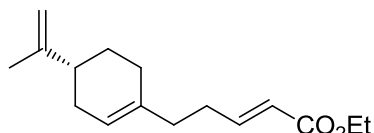
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 19.7 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 39.7 (C), 51.6 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (CH<sub>2</sub>), 126.3 (CH), 151.4 (C), 156.5 (C), 198.6 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O]<sup>+</sup> 180.1514, encontrada 180.1514.

**(E)-5-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-en-1-il)pent-2-enoato de etilo: 20m. Procedimiento A.**

**Rend.:** 73%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.38-1.33 (m 4H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.84-2.19 (m, 7H), 2.29-2.36 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.43-5.50 (m, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.6 y 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 15.6 y 6.9 Hz, 1H);



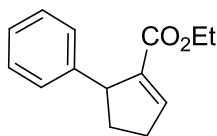
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (CH<sub>2</sub>), 121.29 (CH), 121.32 (CH), 136.0 (C), 149.0 (CH), 150.0 (C), 166.7 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 248.1776, encontrada 248.1778.



**5-fenilciclopent-1-enocarboxilato de etilo: 22. Procedimiento A.**

**Rend.:** 62%.



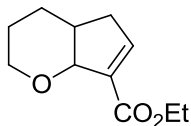
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.90-1.20 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 1H), 4.00-4.19 (m, 3H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 128.7 (CH), 140.0 (C), 144.9 (CH), 145.7 (C), 165.2 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 216.1150, encontrada 216.1152.

**2,3,4,4a,5,7a-hexahidrociclopenta[b]piran-7-carboxilato de etilo: 25. Procedimiento A.**

**Rend.:** 52%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 4 H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 3.2, 7.6 y 18 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 9.2 y 18 Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 2.0 y 11.2 Hz, 1H), 3.84 (d, 11.2 Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 4.8, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (CH), 138.4 (C), 149.5 (CH), 164.3 (C);

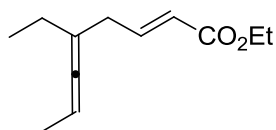
**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 196.1099, encontrada 196.1098.

**P.E.C3.2. Síntesis de los alil-alenos 27.**

A una disolución de **1** (0.5 mmol) y del correspondiente alquino interno (2 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAuNTf<sub>2</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (2-4h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 20:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**(E)-5-etilocta-2,5,6-trienoato de etilo: 27a.**

**Rend.:** 46%.



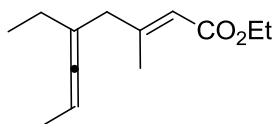
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.65 (dd, *J* = 6.9 y 1.8 Hz, 3H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 6.9 y 1.2 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.85 (dt, *J* = 15.6 y 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J* = 15.6 y 6.9 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 12.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 87.7 (CH), 102.0 (C), 122.0 (CH), 146.7 (CH), 166.6 (C), 202.1 (C);

**HR-MS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 194.1307, encontrada 194.1304.

**(E)-5-etil-3-metilocta-2,5,6-trienoato de etilo: 27b.**

**Rend.:** 42%.



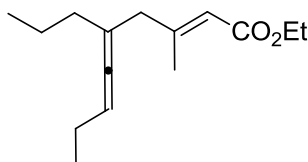
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 13.5 y 2.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.5 y 2.7 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.06-5.15 (m, 1H), 5.74 (s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 12.3 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 86.9 (CH), 102.8 (C), 117.2 (CH), 157.5 (C), 166.3 (C), 202.0 (C);

**HR-MS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 208.1463, encontrada 208.1460.

**(E)-3-metil-5-propilnona-2,5,6-trienoato de etilo: 27c.**

**Rend.:** 51%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.49 (m 2H), 1.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.91-2.03 (m, 4H), 3.44 (ddd, *J* = 13.8, 3.0 y 0.6 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 14.4, 2.7 y 0.6 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.11-5.19 (m, 1H), 5.73-5.74 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 13.6 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 93.6 (CH), 102.0 (C), 117.2 (CH), 157.4 (C), 166.3 (C), 200.9 (C);

**HR-MS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 236.1776, encontrada 236.1774.

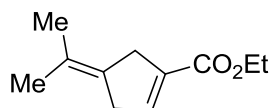
**P.E.C3.3. Síntesis de los ciclopentenos 29.**

A una disolución de **1** (0.5 mmol) y del correspondiente aleno (2 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (2-4h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 20:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**4-(propan-2-ilidene)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo: 29a.**

**Rend.:** 75%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (quint, *J* = 2.4 Hz, 1H);



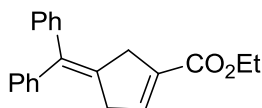
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 124.4 (C), 129.8 (C), 135.7 (C), 142.2 (CH), 165.1 (C);

**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 180.1150, encontrada 180.1148.

**4-(difenilmetilene)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo: 29b.**

**Rend.:** 84%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.37 (d, *J* = 2.7 2H), 3.46 (d, *J* = 1.8 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 10H)

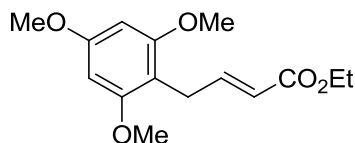
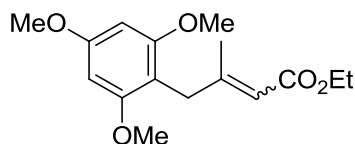


**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 124.4 (C), 129.8 (C), 135.7 (C), 142.2 (CH), 165.1 (C);

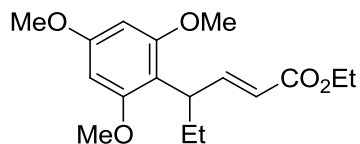
**HRMS (IE)** Masa exacta calculada: [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 304.1463, encontrada 304.1465.

**P.E.C3.4. Síntesis de los aril alquenos 31.**

A una disolución de **1** (0.5 mmol) y del correspondiente arilo **30** (2 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAuNTf<sub>2</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (2-4h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 20:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**(E)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-enoato de etilo: 31a.**<sup>174</sup>**Rend.:** 95%.**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.46 (dd, *J* = 6.3 y 1.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.70 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 7.04 (dt, *J* = 15.6 y 6.3 Hz, 1H);**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 90.9 (CH), 106.9 (C), 120.9 (CH), 148.5 (CH), 159.2 (C), 160.5 (C), 167.5 (C);**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 280.1311, encontrada 280.1313.**(E)-3-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-enoato de etilo (E-31b);****(Z)-3-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)but-2-enoato de etilo (Z-31b).****Rend.:** 89%. (mezcla ≈ 1:1 isómeros *E/Z*)**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (*E* + *Z* isomers): 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 6.15 (s, 2H);**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (*E* + *Z* isomers): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 90.8 (CH), 90.9 (CH), 107.3 (C), 108.4 (C), 114.7 (CH), 116.1 (CH), 159.5 (C), 159.7 (C), 160.2 (C), 160.5 (C), 167.2 (C), 167.8 (C);**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 294.1467, encontrada 294.1469.<sup>174</sup> M. A. Tarselli, A. Liu, M. R. Gagné, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1785.

**(E)-4-(2,4,6-trimetoxifenil)hex-2-enoato de etilo: 31c.**



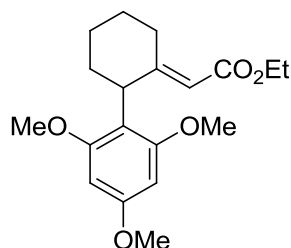
**Rend.:** 78%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.74 (dd, *J* = 15.6 y 1.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 7.30 (dd, *J* = 15.6 y 7.2 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 12.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 91.1 (CH), 111.0 (C), 119.7 (CH), 152.8 (CH), 159.0 (C), 159.8 (C), 167.4 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 308.1624, encontrada 308.1619.

**(E)-2-(2-(2,4,6-trimetoxifenil)ciclohexilidene)acetato de etilo: 31d.**



**Rend.:** 40%.

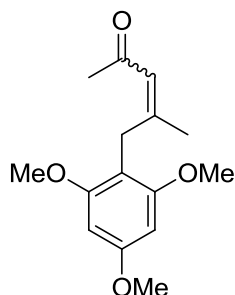
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.47-2.05 (m, 6H), 2.26-2.39 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.96-4.14 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 6.17 (s, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 91.7 (CH), 111.6 (CH), 112.0 (C), 159.5 (C), 160.2 (C), 164.0 (C), 168.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 334.1780, encontrada 334.1780.

**(Z)-4-metil-5-(2,4,6-trimetoxifenil)pent-3-en-2-ona: 31e.**

**Rend.:** 65%. (Mezcla 4:1 Z/E). Datos isómero (Z).



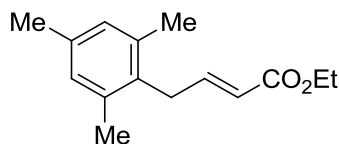
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.63 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.13 (s, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 24.1 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 90.8 (CH), 108.5 (C), 124.7 (CH), 158.3 (C), 159.6 (C), 160.2 (C), 199.2 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 264.1362, encontrada 264.1360.

**(E)-4-mesitilbut-2-enoato de etilo: 31f.**

**Rend.:** 75%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 5.7 y 1.8 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.60 (dt, *J* = 15.6 y 1.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.09 (dt, *J* = 15.6 y 5.7 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 121.3 (CH), 129.0 (CH), 131.1 (C), 136.1 (C), 136.5 (C), 146.4 (CH), 166.7 (C);

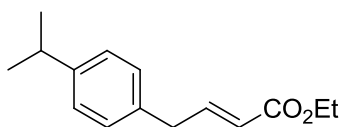
**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 232.1463, encontrada 232.1468.



**(E)-4-(4-isopropilfenil)but-2-enoato de etilo: 31g.**

**Rend.:** 35%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.91 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H);



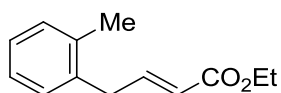
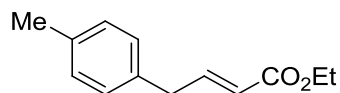
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 34.1 (CH), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 122.6 (CH), 127.1 (CH), 129.1 (CH), 135.4 (C), 147.7 (C), 147.9 (CH), 166.9 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 232.1463, encontrada 232.1460.

**(E)-4-(p-tolil)but-2-enoato de etilo: 31h;**

**(E)-4-(o-tolil)but-2-enoato de etilo: 31h'.**

**Rend.:** 47%. (mezcla 3:1 *o/p*).



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (isómero *para*): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.82 (dt, *J* = 15.6 Hz y 1.5 Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 5H); (isómero *orto*, se han listado sólo las señales claramente atribuibles): 2.30 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 6.6 y 1.8 Hz, 2H), 5.72 (dt, *J* = 15.6 y 1.8 Hz, 1H);

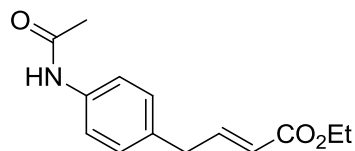
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (isómero *para*): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 122.2 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 134.6 (C), 136.2 (C), 147.6 (CH), 166.6 (C); (isómero *orto*, se han listado sólo las señales claramente atribuibles): 19.3 (CH<sub>3</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 129.5 (CH), 130.4 (CH), 146.8 (CH);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 204.1150, encontrada 204.1156.

**(E)-4-(4-acetamidofenil)but-2-enoato de etilo: 31i.**

**Rend.:** 48%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 6.3 y 1.5 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.80 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.38 (br s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H);



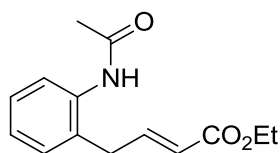
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>), 120.6 (CH), 122.7 (CH), 129.7 (CH), 134.0 (C), 137.0 (C), 147.6 (CH), 166.9 (C), 168.7 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
247.1208, encontrada 247.1214.

**(E)-4-(2-acetamidofenil)but-2-enoato de etilo: 31i'.**

**Rend.:** 24%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 6.6 y 1.5 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.76 (dt, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 7.03-7.31 (m, 5H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H);

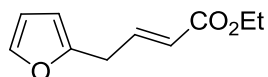


**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 120.6 (C), 123.2 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 129.7 (C), 130.7 (CH), 146.3 (CH), 166.6 (C), 169.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>  
247.1208, encontrada 247.1211.

**(E)-4-(furan-2-il)but-2-enoato de etilo: 31j.**

**Rend.:** 81%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.54 (dd, *J* = 6.4 y 1.6 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.87 (dt, *J* = 15.2 y 1.6 Hz, 1H), 6.08-6.09 (m, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 7.03 (dt, *J* = 15.6 y 6.4 Hz, 1H), 7.34-7.35 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (CH), 110.4 (CH), 123.3 (CH), 141.8 (CH), 143.7 (CH), 151.3 (C), 166.3 (C);

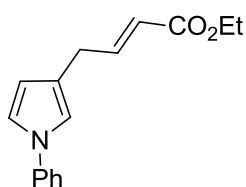
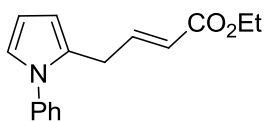
**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 180.0786, encontrada 180.0786.

**(E)-4-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)but-2-enoato de etilo: 31k.**

**(E)-4-(1-fenil-1H-pirrol-3-il)but-2-enoato de etilo: 31k'.**

**Rend.:** 70%. (Mezcla 1:1 isómeros de inserción 2 y 3)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.71 (dt, *J* = 15.6 y 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 15.2 y 1.6 Hz, 1H), 6.11-6.13 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 2.8 y 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.8 y 2.0 Hz, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 5.96 (dt, *J* = 15.2 y 6.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 15.6 y 6.8 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 8H);

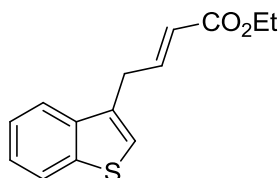


**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 60.18 (CH<sub>2</sub>), 60.23 (CH<sub>2</sub>), 108.4 (CH), 108.9 (CH), 111.1 (CH), 117.3 (CH), 119.5 (CH), 120.2 (CH), 121.67 (CH), 121.73 (C), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 128.8 (C), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 139.8 (C), 140.6 (C), 145.9 (CH), 148.0 (CH), 166.4 (C), 166.8 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 255.1259, encontrada 255.1263.

**(E)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)but-2-enoato de etilo: 31l.**<sup>175</sup>

**Rend.:** 58%.



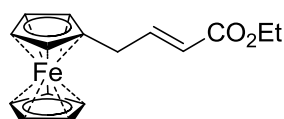
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.76 (dd, *J* = 6.4 y 1.6 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.87 (dt, *J* = 15.6 y 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 121.7 (CH), 122.9 (CH), 123.0 (CH), 123.3 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 132.1 (C), 138.4 (C), 140.5 (C), 145.5 (CH), 166.4 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> 246.0715, encontrada 246.0712.

**(E)-4-ferrocenobut-2-enoato de etilo: 33.**

**Rend.:** 75%.



**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.23 (dd, *J* = 6.9 y 1.5 Hz, 2H), 4.08-4.09 (m, 2H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.16 (s, 5H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.82 (td, *J* = 15.6 y 1.5 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 15.6 y 6.9 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (CH), 68.6 (CH), 69.0 (CH), 85.1 (C), 122.0 (CH), 147.8 (CH), 167.0 (C).

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FeO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 298.0656, encontrada 298.0659.

<sup>175</sup> C. Bonini, L. Chiummiento, M. De Bonis, M. Funicello, P. Lupattelli, R. Pandolfo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2919.

**P.E.C3.5. Síntesis de pirroles (35).**

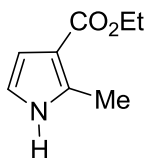
**Procedimiento A.** A una disolución de **1** (0.5 mmol) y del correspondiente nitrilo **34** (10 mmol) en DCM anhidro (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (0.025 mmol, 5 mol%). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (12-24h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 3:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**Procedimiento B.** A una disolución de **1** (0.5 mmol) en el correspondiente nitrilo **34** (5 mL) a temperatura ambiente, se añade IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (0.025 mmol, 5 mol%). Se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (10-16h controlado por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 3:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**Procedimiento B.** Se adiciona lentamente (1h, con bomba de adición controlada) una disolución de **1** (0.5 mmol, [1M]) en DCE, a una disolución del correspondiente nitrilo **34** (10 mmol) y IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (0.025 mmol, 5 mol%) en DCE (3 mL) a 70 °C. Una vez finalizada la adición se deja la mezcla de reacción bajo agitación magnética hasta la completa desaparición del diazocompuesto (30-35 minutos, por TLC). Se remueve el disolvente a presión reducida y se purifica la mezcla por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: 3:1 hexano: acetato de etilo) obteniendo el correspondiente compuesto.

**2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35a.**<sup>176</sup> **Procedimiento B.**

**Rend.:** 80%.



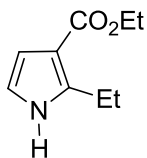
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.58-6.59 (m, 2H), 8.27 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 110.5 (CH), 111.9 (C), 115.7 (CH), 135.1 (C), 165.7 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 153.0790, encontrada 153.0792.

**2-etil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35b. Procedimiento B.**

**Rend.:** 72%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.01 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.60-6.61 (m, 2H), 8.24 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 13.4 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 110.7 (CH), 111.1 (C), 115.6 (CH), 140.9 (C), 165.4 (C);

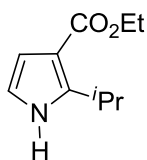
**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 167.0946, encontrada 167.0943.

<sup>176</sup> Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 227.



**2-isopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35c. Procedimiento A.**

**Rend.:** 77%.



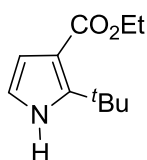
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.84 (septet,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.58-6.61 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (C), 110.6 (CH), 115.5 (CH), 145.0 (C), 165.3 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 181.1103, encontrada 181.1104.

**2-(tert-butil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35d. Procedimiento A.**

**Rend.:** 58%.



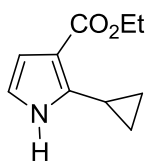
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 8.35 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (C), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 110.7 (C), 113.1 (CH), 113.8 (CH), 146.2 (C), 165.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 195.1259, encontrada 195.1257.

**2-ciclopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35e. Procedimiento A.**

**Rend.:** 64%.



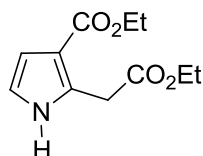
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 0.68-0.73 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 4.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 7.8 (CH<sub>2</sub>), 8.9 (CH), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 111.3 (CH), 113.3 (C), 115.6 (CH), 140.5 (C), 166.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 179.0946, encontrada 179.0944.

**2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35f. Procedimiento A.**

**Rend.:** 52%.



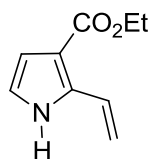
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 9.56 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (CH), 116.8 (CH), 124.3 (C), 130.1 (C), 165.2 (C), 171.5 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 225.1001, encontrada 225.1004..

**2-vinil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35g. Procedimiento A.**

**Rend.:** 71%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.28 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 6.64-6.66 (m, 1H), 6.70-6.72 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 18.0$  y 11.4 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H);

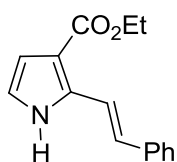
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 111.6 (CH), 112.1 (CH<sub>2</sub>), 113.6 (C), 118.1 (CH), 126.5 (CH), 134.4 (C), 165.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 165.0790, encontrada 165.0789.

**2-stiril-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35h. Procedimiento A.**

**Rend.:** 74%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.35 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.75-6.76 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 8.76 (br s, 1H);



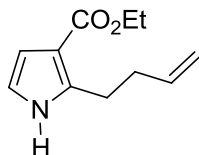
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 111.9 (CH), 114.0 (C), 118.0 (CH), 118.5 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (CH), 134.7 (C), 136.8 (C), 165.2 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 241.1103, encontrada 241.1101.

**2-(but-3-en-1-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35i.<sup>177</sup> Procedimiento A.**

**Rend.:** 86%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 3.09 ((t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.02-5.14 (m, 2H), 5.82-5.96 (m, 1H), 6.58-6.61 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H);



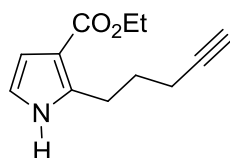
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 110.6 (CH), 111.6 (C), 115.7 (CH<sub>2</sub>), 115.8 (CH), 137.9 (CH), 138.9 (C), 165.4 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 193.1103, encontrada 193.1105.

<sup>177</sup> E. Bellur, H. Görls, P. Langer *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4751.

**2-(pent-4-in-1-il)-1H-pirrol-carboxilato de etilo: 35j. Procedimiento A.**

**Rend.:** 72%.



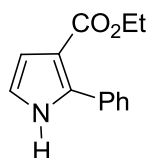
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 69.4 (CH), 84.0 (C), 110.7 (CH), 111.8 (C), 115.9 (CH), 138.4 (C), 165.3 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 205.1103, encontrada 205.1104..

**2-ciclopropil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35k. Procedimiento C.**

**Rend.:** 88%.

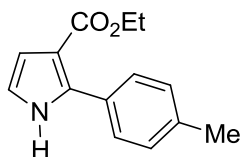


**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 112.3 (CH + C), 117.6 (CH), 128.14 (CH), 128.24 (CH), 129.0 (CH), 132.1 (C), 137.0 (C), 164.9 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 215.0946, encontrada 215.0949.

**2-(*p*-tolil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35l. Procedimiento A.**



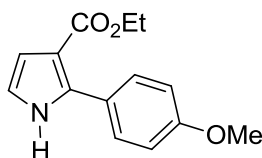
**Rend.:** 68%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.75-6.76 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.43 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>), 112.4 (C), 112.5 (CH), 117.7 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (C), 137.6 (C), 138.5 (C), 165.4 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 229.1103, encontrada 229.1102.

**2-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35m. Procedimiento A.**



**Rend.:** 73%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz): 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.72-6.74 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H);

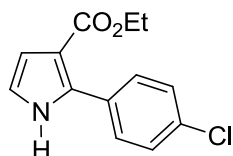
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 111.7 (C), 112.0 (CH), 113.6 (CH), 117.2 (CH), 124.6 (C), 130.3 (CH), 137.1 (C), 159.6 (C), 165.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 245.1052, encontrada 245.1052.

**2-(4-clorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35n. Procedimiento A.**

**Rend.:** 69%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H);



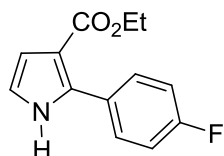
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 112.4 (CH), 112.7 (C), 117.9 (CH), 128.3 (CH), 130.3 (CH), 130.5 (C), 134.2 (C), 135.7 (C), 164.8 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 249.0557, encontrada 249.0554.

**2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35ñ. Procedimiento A.**

**Rend.:** 62%.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H);



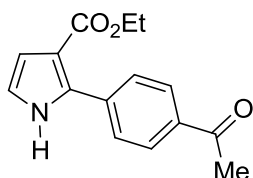
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>), 112.6 (CH), 112.8 (C), 115.5 (CH,  $J_{C-F} = 21.5$  Hz), 118.0 (CH), 128.6 (C,  $J_{C-F} = 3.4$  Hz), 131.2 (CH,  $J_{C-F} = 8.2$  Hz), 136.4 (C), 163.1 (C,  $J_{C-F} = 246.6$  Hz), 165.3 (C);

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz): -113.3;

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 233.0852, encontrada 233.0853.

**2-(4-acetilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35o. Procedimiento A.**

**Rend.:** 66%.



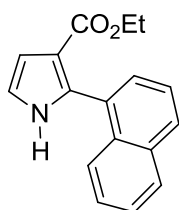
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.73 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 112.8 (CH), 113.4 (C), 118.6 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 135.4 (C), 136.3 (C), 136.6 (C), 164.7 (C), 197.8 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 257.1052, encontrada 257.1051.

**2-(naftalen-1-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35p. Procedimiento A.**

**Rend.:** 56%.



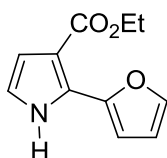
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.96 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.86-6.87 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 4H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.53 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 111.6 (CH), 115.2 (C), 118.1 (CH), 125.3 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 128.5 (CH), 128.55 (CH), 129.3 (CH), 131.1 (C), 133.1 (C), 133.8 (C), 135.3 (C), 165.2 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 265.1103, encontrada 265.1100..

**2-(furan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35q. Procedimiento A.**

**Rend.:** 61%.



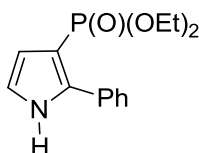
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.34 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.53 (dd,  $J = 3.3$  y 1.8 Hz, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 7.43 (dd,  $J = 1.8$  y 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 3.3$  y 0.9 Hz, 1H), 8.96 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (CH), 111.2 (C), 112.2 (CH), 117.4 (CH), 127.6 (C), 141.2 (CH), 146.1 (C), 164.5 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 205.0739, encontrada 205.0741..

**(2-fenil-1H-pirrol-3-il)-dietil-fosfonato: 35r. Procedimiento C.**

**Rend.:** 62%.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 4.05-4.24 (m, 4H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 2H), 11.17 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 16.7 (CH<sub>3</sub>,  $J_{CP} = 6.7$  Hz), 62.8 (CH<sub>2</sub>,  $J_{CP} = 5.2$  Hz), 107.6 (CH,  $J_{CP} = 13.5$  Hz), 118.2 (C,  $J_{CP} = 228.7$  Hz), 119.9 (CH,  $J_{CP} = 16.5$  Hz), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 129.1 (CH), 132.3 (C), 138.7 (C,  $J_{CP} = 12.0$  Hz);

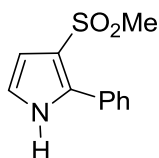
**<sup>31</sup>P-NMR** (121.4 MHz): 10.88;

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>P]<sup>+</sup> 279.1024, encontrada 279.1023.



**3-(metilsulfonil)-2-fenil-1H-pirrol: 35s. Procedimiento A.**

**Rend.:** 49%.



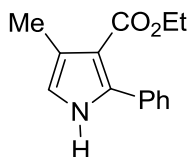
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz): 2.88 (s, 3H), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 2H), 8.69 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz): 44.6 (CH<sub>3</sub>), 111.6 (CH), 117.7 (CH), 121.2 (C), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (C), 134.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> 221.0510, encontrada 221.0513.

**4-metil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35t.<sup>178</sup> Procedimiento A.**

**Rend.:** 63%.

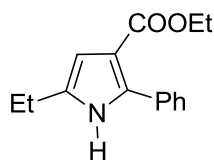


**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.60-6.61 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 2H), 8.17 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 12.6 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 111.5 (C), 116.5 (CH), 122.7 (C), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 133.0 (C), 137.5 (C), 165.7 (C); **HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 229.1103, encontrada 229.1101.

<sup>178</sup> H.-Y. Wang, D. S. Mueller, R. M. Sachwani, R. Kapadia, H. N. Londino, L. L. Anderson *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3203.

**5-etil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35u. Procedimiento A.**

**Rend.:** 30%.



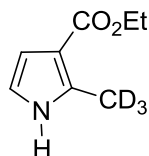
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.66 (qd,  $J = 7.5$  y 0.9 Hz, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.45-6.46 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>), 107.9 (CH), 112.0 (C), 127.96 (CH), 128.09 (CH), 128.18 (C), 128.8 (CH), 132.4 (C), 135.8 (C), 165.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 243.1259, encontrada 243.1256.

**2-trideuterometil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35v. Procedimiento B.**

**Rend.:** 73%.



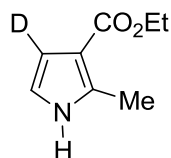
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.57-6.60 (m, 2H), 8.21 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz): 12.5 (CD<sub>3</sub>,  $J_{C-D} = 19.5$  Hz), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 110.6 (CH), 112.0 (C), 115.7 (CH), 135.1 (C), 165.7 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>D<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 156.0978, encontrada 156.0974.

**4-deutero-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35w. Procedimiento B.**

**Rend.:** 76%.



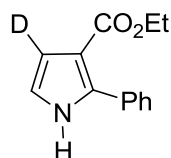
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (CD,  $J_{C-D} = 26.5$  Hz), 111.7 (C), 115.7 (CH), 135.2 (C), 165.8 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>DNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 154.0853, encontrada 154.0850.

**4-deutero-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo: 35x. Procedimiento C.**

**Rend.:** 66%.



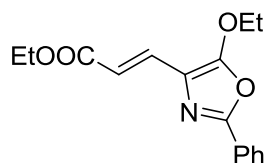
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.59 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 112.0 (CD,  $J_{C-D} = 26.8$  Hz), 112.1 (C), 117.6 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 132.1 (C), 137.0 (C), 165.0 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>DNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 216.1009, encontrada 216.1007.

**(E)-3-(5-etoxi-2-feniloxazol-4-il)acrilato de etilo: 36. Procedimiento C.**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz): 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.54 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H);



**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz): 14.8 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 70.2 (CH<sub>2</sub>), 114.6 (C), 116.4 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (C), 129.1 (CH), 130.6 (CH), 132.5 (CH), 153.0 (C), 157.7 (C), 167.8 (C);

**HR-MS** (IE) Masa exacta calculada: [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 287.1158, encontrada 287.1159.







## **PUBLICACIONES**





La mayor parte de los resultados recogidos en esta Memoria se encuentran publicados en los siguientes artículos :

- **Direct Access to  $\beta$ -Oxodiazo Compounds by Copper(II)-Catalyzed Oxidative Rearrangement of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives.** J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, M. Tomás, L. A. López *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18138.
- **Pyridine Activation via Copper(I)-Catalyzed Annulation toward Indolizines.** J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, L. A. López, M. Tomás *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13200.
- **Reactivity of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives toward Unsaturated Hydrocarbons: Regioselective Gold-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation.** J. Barluenga, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1573.
- **Regioselective Synthesis of Functionalized Pyrroles via Gold(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives and Nitriles.** G. Lonzi, L. A. López *Adv. Synth. Catal.* DOI: 10.1002/adsc.201300346.

## Direct Access to $\beta$ -Oxodiazo Compounds by Copper(II)-Catalyzed Oxidative Rearrangement of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives

José Barluenga,\* Giacomo Lonzi, Lorena Riesgo, Miguel Tomás, and Luis A. López\*

Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles", Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33071 Oviedo (Spain)

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** The copper(II)-catalyzed reaction of alkenyldiazo compounds with iodosylbenzene leading to  $\beta$ -oxodiazo derivatives is reported. This process occurs via an unprecedented 1,2-shift of the diazoacetate function. A selection of the synthetic applications of a representative member of this new class of functionalized diazo derivatives in the regioselective synthesis of substituted 1,4-dicarbonyl compounds is also reported.

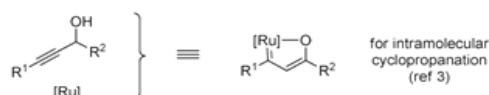


Figure 1. Propargyl alcohols as  $\beta$ -oxocarbene precursors.

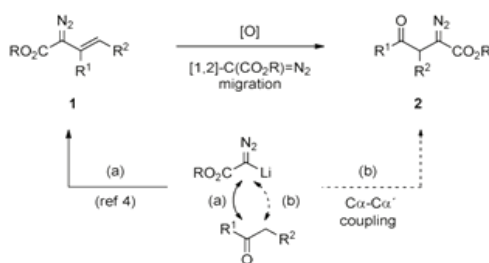


Figure 2. Formal  $C\alpha-C\alpha'$  coupling approach to  $\beta$ -oxodiazo derivatives **2**.

Past decades have witnessed the great impact of transition metal carbene intermediates in synthetic chemistry. While these metal species have been proposed as active intermediates in numerous catalytic cycles, direct precursors for their generation are rather scarce. In this regard, simple and unsaturated  $\alpha$ -diazo carbonyl derivatives continue to be, after their discovery more than a century ago, the most valuable systems providing a vast array of transformations via their decomposition with transition metal catalysts.<sup>1</sup> In sharp contrast, routes to diazo compounds with remote functionalization are scarcely found.<sup>2</sup> In particular, the  $\beta$ -oxodiazo system remains unknown. An isolated contribution has been reported by Trost et al. who found that propargylic alcohols behave as  $\beta$ -oxocarbene precursors for the Ru-catalyzed intramolecular cyclopropanation reaction (Figure 1).<sup>3</sup>

Herein, we report that the treatment of vinyl diazo carbonyl compounds **1** with iodosylbenzene in the presence of a copper(II) catalyst represents a simple and general access to yet inaccessible  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -diazo carbonyl compounds **2** (Figure 2). This process comprises some significant features: (i) no oxidation of the diazo function of **1** and/or **2** occurs; (ii) unprecedented 1,2-migration of the  $C(\text{EWG})=\text{N}_2$  group takes place; (iii) as the alkenyldiazo compounds **1** are usually made by nucleophilic addition of lithium diazoacetate esters to carbonyls followed by dehydration,<sup>4</sup> the overall process can be seen as a formal two-step  $C\alpha-C\alpha'$  coupling of a diazo carbonyl and a carbonyl.

According to our previous finding on the reactivity of vinyl diazoacetate esters through the vinyl moiety<sup>5</sup> we have selected iodosylbenzene as the electrophilic oxygen source. We found that stirring a mixture of compounds **1**, iodosylbenzene (1 equiv), and copper(II) triflate (5 mol %) in acetonitrile at room temperature led to the complete disappearance of the starting diazo compound after 5–10 min (TLC, 5:1 hexane/ethyl acetate). Purification by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5:1 hexane/ethyl acetate) afforded 4-oxodiazoacetates **2** in moderate to high isolated yield (43–92%) (Table 1).<sup>6</sup> In relation with the structure of the alkenyl moiety of the diazo substrate, some points are remarkable: (i) the

process is more efficient for  $C\alpha$ -substituted (compound **1a**) than for unsubstituted or  $\beta$ -substituted diazo derivatives (compounds **1b,c**), whereas  $\beta$ -ethoxycarbonyl and  $\beta,\beta$ -disubstituted diazo compounds **1e,f** remain unaltered under the reaction conditions; (ii) carbocyclic and heterocyclic diazo compounds give the adducts **2g–i** in 50–66% yield. The oxidation of the diazophosphonate **1j** does not yield the expected oxodiazo derivative **2j**, but  $\beta$ -H elimination takes place instantaneously affording dimethyl (1E)-3-oxoprop-1-enylphosphonate **3j** in 68% yield.

Interestingly, the ketal protected diazo derivatives became available in a straightforward manner by using the corresponding alcohol as the solvent (Table 2).<sup>7</sup> Thus, stirring a mixture of ethyl 2-diazo-3-methylbut-3-enoate **1a** ( $R^1 = \text{Me}$ ; EWG = COOEt), iodosylbenzene (1 equiv), and copper(II) triflate (5 mol %) in methanol (or methanol- $D_4$ ) afforded ethyl 2-diazo-4,4-dimethoxypentanoate **4a** in 98% isolated yield (**4a-D**<sub>6</sub>; 95%). In a similar manner, ethyl, isopropyl, and allyl ketals **4b,c,d** are also formed in satisfactory yields. On the other hand, ethyl 2-diazo-but-3-enoates **1b/1b-D**<sub>1</sub> ( $R^1 = \text{H/D}$ ; EWG = COOEt) and ethyl 2-diazo-3-phenylbut-3-enoate **1k** ( $R^1 = \text{Ph}$ ; EWG = COOEt) afforded the methyl ketals **4e/4e-D**<sub>1</sub> and **4f** in acceptable yields.

Received: September 23, 2011

Published: October 17, 2011

**Table 1.** Copper(II)-Catalyzed Synthesis of  $\beta$ -Oxidiazocompounds **2** from Vinyl diazoacetates **1** and Iodosylbenzene

Substrate <b>1</b>	Product <b>2</b>	Yield <sup>a</sup>
		92%
		85%
		75%
		58%
		43%
	N/R	–
	N/R	–
		66%
		52%
		50%
		68%

<sup>a</sup> The reported yields are those of the products isolated after column chromatography.

Diazo derivatives with other stabilizing groups, like acetyl and phosphonate, furnished compounds **4g,h** in 64–66% yield, thus providing a greater versatility for this transformation.<sup>8</sup>

A mechanistic proposal for the formation of diazo compounds **2** from vinyl diazoacetates **1** is outlined in Scheme 1. Initial nucleophilic attack of the C- $\beta$  of **1** to the electrophilic species **I**, formed by coordination of iodosylbenzene and Cu(II),<sup>9</sup> would form the intermediate **II** which would cyclize to the oxonium species **III**. Then, reductive elimination of PhI and Cu(II) accompanied by the selective pinacol-like migration of the C(EWG)=N<sub>2</sub> moiety would complete the formation of diazo compounds **2**.

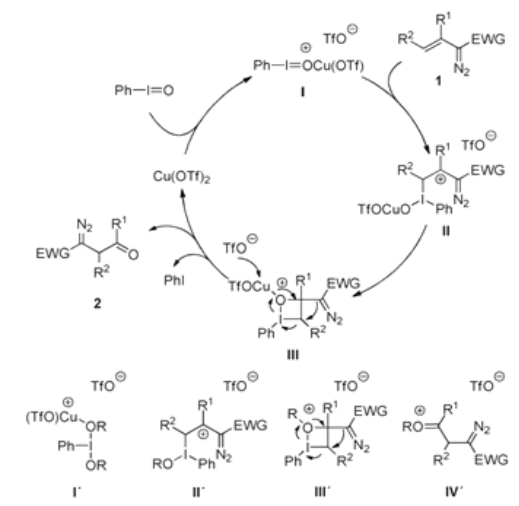
A similar mechanism would account for the alcoholysis of **1** leading to ketal derivatives **4**. In this case, the participation of intermediates **I'**–**IV'** are thought to be involved in the process.<sup>10</sup> Based on the observed influence of substituents R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, the formation of **II** (**II'**) is proposed to be the rate-determining step.<sup>11</sup>

Preliminary studies on the potential application of these functionalized diazo compounds were undertaken using compound

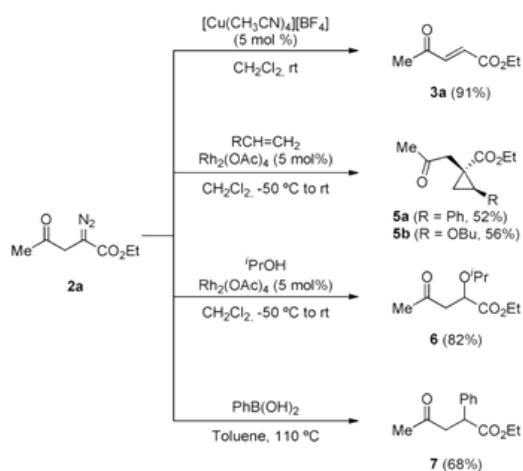
**Table 2.** Copper(II)-Catalyzed Synthesis of  $\beta,\beta$ -Dialkoxydiazo Compounds **4** from Vinyl diazo Compounds **1** and Iodosylbenzene<sup>a</sup>

Substrate <b>1</b>	Product <b>4</b>	Yield <sup>a</sup>
		98%
		55%
		62%
		72%
		55%
		61%
		64%
		66%

<sup>a</sup> Yields of the isolated products after column chromatography.

**Scheme 1.** Mechanistic Hypothesis for the Formation of Diazo Compounds **2** and **4** from Vinyl diazo Compounds **1** and Iodosylbenzene

**2a** as the model substrate. It must be noted that compounds **2** would give access to 1,4-dicarbonyl compounds with substitution/functionalization at a predefined  $\alpha$ -position.<sup>12</sup> In Scheme 2 some C–C and C–O bond-forming reactions of the diazo functionality are illustrated. First, the [Cu(MeCN)<sub>4</sub>][BF<sub>4</sub>]-catalyzed  $\beta$ -H elimination of **2a** afforded the alkene **3a** with complete *E*-stereoselectivity (see also compound **3j** in Table 1).<sup>13,14</sup> The cyclopropanation reaction toward styrene and butylvinyl ether was accomplished with the simplest rhodium(II) catalyst, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, to provide functionalized cyclopropanes **5a,b** in moderate yields and complete *trans*-stereoselectivity.<sup>15</sup> On the other hand, the Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>-catalyzed O–H insertion reaction of

Scheme 2. Representative Synthetic Applications of Diazo Compound **2a**<sup>a</sup>

<sup>a</sup> The reported yields are those of the isolated products after purification by column chromatography.

isopropanol led efficiently to the  $\gamma$ -oxo- $\alpha$ -isopropoxy-pentanoate ester **6**.<sup>16</sup> Interestingly, the metal-free arylation allowed the selective creation of a C–C bond at the diazo function giving rise to **7** in a synthetically useful yield.<sup>17</sup>

In summary, we have developed a convenient Cu(II)-catalyzed synthesis of novel  $\beta$ -oxodiazo compounds and their ketal-protected derivatives from vinyl diazo compounds and iodosylbenzene via an unprecedented oxidation/1,2-shift of the diazoacetate function. The easy access to this new building block featuring two significant  $\beta$ -functionalities (carbonyl and diazo groups) will likely be useful in designing new synthetic methodologies. Thus, fundamental diazo transformations ( $\beta$ -H elimination, cyclopropanation, O–H insertion, reductive arylation) work well allowing for the regioselective preparation of an array of 1,4-dicarbonyl derivatives with hetero- and carbosubstitution at a specific  $\alpha$ -position.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information. Full experimental details and spectral data for all the products. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

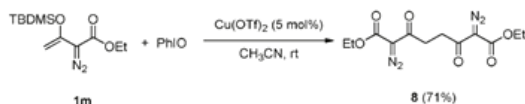
[barluenga@uniovi.es](mailto:barluenga@uniovi.es); [lalg@uniovi.es](mailto:lalg@uniovi.es)

## ■ ACKNOWLEDGMENT

This paper is dedicated to Professor Gerhard Erker on the occasion of his 65th birthday. We are grateful to the Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain (MICINN) (Grant CTQ2010-20517-C02-01). G.L. and L.R. thank the MICINN and European Union (Fondo Social Europeo) for predoctoral fellowships.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*; Academic Press: London, 1986; pp 65–198. (b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223. (c) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998. (d) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (e) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- (2) For a recent review on the synthesis of diazo compounds, see: (a) Maas, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186. For selected reports on remote functionalized diazo compounds, see: (b) Xu, X.; Hu, W.-H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6392. (c) Zhou, L.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 796. (d) Yu, L.; Zhang, Y.; Jee, N.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1605. (e) Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171. (f) Deng, G.; Tian, X.; Qu, Z.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773. (g) Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537. (h) Zhao, Y.; Wang, J. *Synlett* **2005**, 28886. (i) Dong, C.; Mo, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971. (j) Dong, C.; Deng, G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5560. (k) Padwa, A.; Zhang, Z. J.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5223.
- (3) Trost, B. M.; Breder, A.; O'Keefe, B. M.; Rao, M.; Franz, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4766.
- (4) Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144.
- (5) Barluenga, J.; Riesgo, L.; López, L. A.; Rubio, E.; Tomás, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7569.
- (6) Control experiments demonstrated that no reaction takes place in the absence of the copper catalyst. Screening of other catalysts led to much poorer results. In particular, various copper(I) catalysts afforded complex mixtures of products.
- (7) The use of alcohols as the solvent in reactions involving iodosylbenzene is a common practice. The high solubility of this reagent in these solvents is ascribed to its solvolysis that forms iodobenzene dialkoxide,  $\text{PhI}(\text{OR})_2$ . See: Schardt, B. C.; Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 1563.
- (8) Diazomethylphosphonate esters are precursors of cyclopropylphosphonates, a class of compounds with potential biological activity: Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117.
- (9) The exact nature of the intermediates involved in the reaction of iodosylbenzene and copper(II) ions is unclear. See, for example: Franklin, C. C.; VanAtta, R. B.; Tai, A. F.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 814.
- (10) A control experiment (**2a**,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , 5 mol%, MeOH, rt, 2 h) confirmed that ketals **4** are not formed from the corresponding ketones **2**.
- (11) When a more nucleophilic substrate, like the silyloxy-substituted vinyl diazoacetate **1m** ( $\text{R}^1 = \text{OSiMe}_2\text{tBu}$ ), was employed the reaction followed a different pathway affording the expected dimerization product **8**. For the dimerization of simple silylenol ethers, see: Zhdankin, V. V.; Mullikin, M.; Tykwinski, R.; Berglund, B.; Caple, R.; Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2605.



- (12) This methodology would be a practical experimental protocol for the indirect, chemoselective substitution reactions of unsymmetrical 1,4-dicarbonyl systems. For selected recent regioselective syntheses of substituted  $\gamma$ -keto esters, see: (a) Gururaja, G. N.; Mobin, S. M.; Nambhothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2048. (b) Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640. (c) Zhao, W.-J.; Yan, M.; Huang, D.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5585.

(13) We have experienced that thermal induced elimination (toluene, 110 °C) produces the Z-alkene as the major stereoisomer (Z/E = 4:1). For the Z-selective Rh(II)-catalyzed elimination in alkyldiazoacetates, see: Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia,

J. M. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 2908. In our case, Rh(II)-catalyzed elimination from **2a** led to the *Z*-alkene in a very low yield.

(14) For access to this type of alkenes by cross-coupling of diazo compounds, see: Hansen, J. H.; Parr, B. T.; Pelphrey, P.; Jin, Q.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2544.

(15) The Rh(II)-catalyzed diastereoselective cyclopropanation of alkenes with  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -diazoesters has been recently reported: Panne, P.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2987.

(16) For a review on the synthetic applications of the O–H insertion reactions of carbenes and carbenoides derived from diazocarbonyl and related diazo compounds, see: Miller, D. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811. See also ref 1.

(17) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494. For a related metal-free process involving boroxines, see: Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667.

## Pyridine Activation via Copper(I)-Catalyzed Annulation toward Indolizines

José Barluenga,\* Giacomo Lonzi, Lorena Riesgo, Luis A. López, and Miguel Tomás\*

*Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles", Unidad Asociada al CSIC, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain*

Received July 29, 2010; E-mail: barluenga@uniovi.es; mtl@uniovi.es

**Abstract:** The copper(I)-catalyzed regioselective [3 + 2] cyclization of pyridines toward alkenyldiazoacetates leading to functionalized indolizine derivatives is reported. A broad range of pyridine derivatives (including quinoline and isoquinoline) is compatible with this cyclization reaction. The process represents the first successful example of metal-catalyzed cyclization of a  $\pi$ -deficient heterocyclic system with alkenyldiazo compounds.

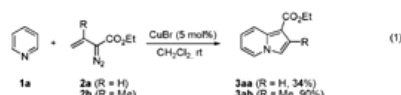
Pyridine derivatives play a pivotal role in coordination chemistry and catalysis. A number of complexes involving coordination of different metals to a great variety of pyridine-containing ligands have been reported in the literature.<sup>1</sup> In apparent contradiction with the easy formation of this sort of complex, transformations of the pyridine skeleton catalyzed by transition-metal complexes are very scarce and often suffer from harsh reaction conditions and/or limited substrate scope (for instance, pyridine itself proved to be particularly reluctant to partake in most of the reported catalytic processes).<sup>2</sup> For these reasons, the ability to efficiently functionalize pyridines and their derivatives (e.g., quinoline, isoquinoline, etc.) remains an important issue in synthetic chemistry.

On the other hand, the pyridine core is present in a huge number of relevant heteropolycycles. Among them, the indolizine framework is a common substructure in a number of biologically important natural products and pharmaceuticals<sup>3</sup> and is used to provide a high level of fluorescence.<sup>4</sup> Most synthetic strategies require starting from pyridinium *N*-methylides<sup>5</sup> or pyridines with specific C2 functionalization.<sup>6</sup> In contrast, only two annulation reactions of the pyridine ring that involve *N*-alkylation/nucleophilic cyclization have recently been reported.<sup>7</sup>

Continuing our interest in the design of new metal-catalyzed processes using copper as an eco-friendly, cheap transition metal, we found that pyridine itself and substituted pyridines do behave as noninnocent ligands. Specifically, herein we report the Cu(I)-catalyzed [3 + 2] cyclization of the pyridine ring toward alkenyldiazoacetates leading to substituted indolizines.<sup>8</sup>

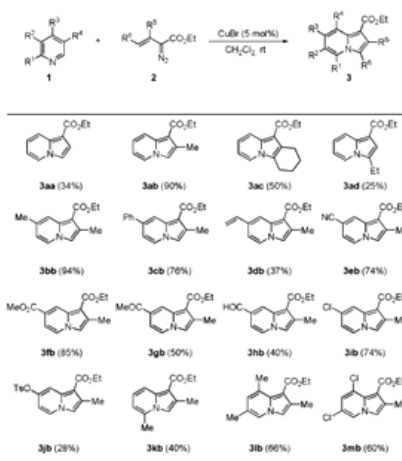
Thus, we found that stirring a mixture of pyridine (**1a**) (1 equiv), ethyl vinyldiazoacetate **2a** (1 equiv), and CuBr (5 mol %) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature led to complete disappearance of the starting diazo compound after 4 h (TLC, 5:1 hexane/ethyl acetate). Purification by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5:1 hexane/ethyl acetate) afforded indolizine **3aa** in 34% isolated yield (eq 1). This result seemed promising, as indolizines are highly sensitive to chromatographic media.<sup>9,10</sup> Encouraged by this initial result, we next addressed this heterocyclization using substituted vinyldiazoacetates. We found that the presence of a methyl substituent at C3 of the diazo ester had a large and favorable effect on the yield of the reaction. Thus, running the reaction of ethyl isopropenyldiazoacetate (**2b**) and **1a** under the same reaction conditions resulted in the isolation of pure indolizine **3ab** in 90% yield (eq 1).

Moreover, the annulation of diazoacetates **2a** and **2b** to **1a** occurred with complete regioselectivity.



Next, we examined the scope of this new catalytic transformation of the pyridine ring. We were pleased to find that the copper(I)-catalyzed reaction of pyridines **1** and vinyldiazoacetates **2** allowed the preparation of indolizines with a variety of substitution patterns (Table 1).

**Table 1.** Cu(I)-Catalyzed Synthesis of Indolizine Derivatives **3** from Pyridines **1** and Ethyl Alkenyldiazoacetates **2**<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Yields of isolated products after column chromatography are reported.

First, pyridine reacts with alkenyldiazoacetates with various substitution patterns, though with varying efficiency. Thus, the reaction yield increased in going from unsubstituted ( $R^5 = R^6 = H$ ) to substituted ( $R^5 \neq H$  or  $R^5, R^6 \neq H$ ) diazo compounds (**3aa** vs **3ab** and **3ac**) and from  $\beta$ -substituted ( $R^4 = Et$ ) to  $\alpha$ -substituted ( $R^3 = Me$ ) diazo compounds (**3ad** vs **3ab**).

The reaction tolerated substitution of various kinds at C4 of pyridine. Besides methyl and phenyl groups, which afforded indolizines **3bb** and **3cb** in 94 and 76% yield, respectively, a great variety of functionalization (vinyl, methoxycarbonyl, acyl, formyl, cyano) was compatible with the protocol, providing indolizines **3db–hb** in moderate to good yields (37–85%). Moreover, 4-chlo-

pyridine (**1i**) furnished chloroindolizidine **3ib**, which is amenable to further elaboration by standard cross-coupling methods.<sup>11</sup> On the contrary, the reaction was rather ineffective in the case of electron-donor-substituted pyridines. In fact, 4-methoxy- and 4-dimethylaminopyridine led to complex mixtures of products, while 4-tosylpyridine (**1j**) afforded **3jb** in 28% yield. Substitution at C2 also makes the reaction sluggish, as illustrated for the annulation of 2-picoline (**1k**), which gave **3kb** in 40% yield. The [3 + 2] cyclization also proved to be amenable for disubstituted pyridines. Thus, treatment of 3,5-dimethylpyridine (**1l**) and 3,5-dichloropyridine (**1m**) with diazo compound **2b** under the above condition reactions afforded in moderate yields the indolizine derivatives **3lb** (66%) and **3mb** (60%).

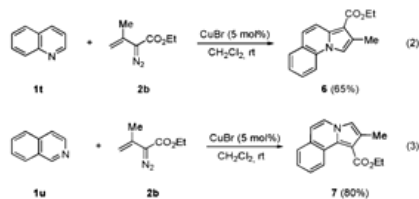
The issue of the regioselectivity of the annulation of 3-substituted pyridines toward diazo compound **2b** was then addressed (Table 2). It was found that the ratio of isomers resulting from the cyclizations toward C6 (indolizines **4**) and C2 (indolizines **5**) is highly dependent on the nature of the substituent. Interestingly, the strong-acceptor nitro group not only was compatible but also directed the cyclization exclusively toward the regioisomer **4nb** in acceptable yield (64%). Standard electron-withdrawing groups also favored the cyclization through C6 of the pyridine ring, providing adducts **4** in preference over **5** (R = CN, **4ob/5ob** = 10; R = CO<sub>2</sub>Et, **4pb/5pb** = 3) in 54–73% yield. On the contrary, this regioselective trend was reversed for 3-picoline and 3-X-pyridines (X = F, Cl), which yielded indolizines **5** as the major isomers in 45–60% yield.

**Table 2.** Cu(I)-Catalyzed Synthesis of Indolizine Derivatives **4** and **5** from 3-Substituted Pyridines **1n–s** and Ethyl Isopropenyldiazoacetate **2b**

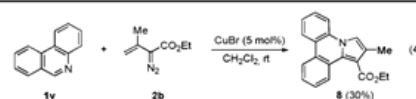
entry	1	R	4	5	4:5 <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>1n</b>	NO <sub>2</sub>	<b>4nb</b>	<b>5nb</b>	<b>4nb</b> only	64
2	<b>1o</b>	CN	<b>4ob</b>	<b>5ob</b>	10:1	73
3	<b>1p</b>	CO <sub>2</sub> Me	<b>4pb</b>	<b>5pb</b>	3:1	54
4	<b>1q</b>	Cl	<b>4qb</b>	<b>5qb</b>	1:1.5	45
5	<b>1r</b>	F	<b>4rb</b>	<b>5rb</b>	1:3	60
6	<b>1s</b>	Me	<b>4sb</b>	<b>5sb</b>	1:7	54 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (400 MHz) of the crude reaction mixture. <sup>b</sup> Yield of isolated products after column chromatography. <sup>c</sup> Isolated as a nonseparable mixture of regioisomers.

Interestingly, simple benzo-fused pyridines **1t–v** were found to work well, leading to more complex cycloadducts in variable yields. Thus, quinoline (**1t**) and isoquinoline (**1u**) afforded substituted pyrrolo[1,2-*a*]quinoline **6** and pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline **7** in yields of 65 and 80%, respectively, upon reaction with **2b** (eqs 2 and 3):

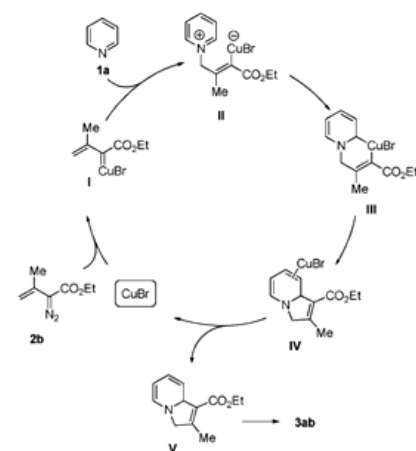


In contrast, the reaction with phenanthridine (**1v**) proved to be more challenging and provided the pyrrolo[1,2-*f*]phenanthridine structure **8** in only 30% yield (eq 4):

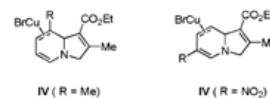


A tentative rationale for this cyclization is illustrated in Scheme 1 for the cyclization of **1a** with diazo compound **2b**. Initially, decomposition of **2b** would form the copper(I) alkenylcarbene species **I**,<sup>12</sup> which then would evolve to the cuprate **II** by Michael-type addition of the pyridine nitrogen,<sup>13</sup> probably directed by pyridine–copper coordination. The cyclization of the latter would generate the copper(III) metallacycle **III**, which would undergo reductive elimination assisted by the proximal ring C–C double bond, giving rise to the Cu(I) complex **IV**.<sup>14</sup> Further metal decoordination would afford the dihydroindolizine **V**, thus concluding the catalytic cycle. Finally, oxidative aromatization would result in the formation of the corresponding indolizidine.<sup>15</sup>

**Scheme 1.** Proposed Mechanism for the Cu(I)-Catalyzed Synthesis of Indolizine Derivatives from Pyridines **1** and Diazo Compounds **2**



The selectivity of the cyclization observed in the case of 3-substituted pyridines is in accordance with this mechanistic model in the sense that the major regioisomer observed results from the more stable complex intermediate **IV**. In the case of 3-methylpyridine, the coordination involving the more electron-rich C3=C4 bond is preferred, whereas the coordination of copper through the less electron-poor, nonconjugated C4=C5 bond occurs for 3-nitropyridine (Figure 1). Theoretical calculations at the B3LYP/6-31G\* level (see the Supporting Information) support this mechanistic model and predict that (i) the formation of **II** is the rate-determining step and (ii) the major complex **IV** observed is kinetically and thermodynamically favored over the other one.<sup>16</sup>



**Figure 1.** Preferred intermediates **IV** for 3-X-pyridines (X = Me, NO<sub>2</sub>).

In conclusion, direct annulation of pyridine derivatives to form indolizine derivatives has been accomplished in a regioselective manner. All of the heterocyclic substrates used were commercially



## COMMUNICATIONS

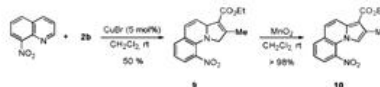
available and did not require additional purification.<sup>17</sup> A broad range of pyridine substrates is compatible with this operationally simple and mild copper-catalyzed cyclization, allowing heterocyclic nuclei as important as indolizidines and benzindolines (pyrroloquinolines and -isoquinolines) to be readily obtained with a broad array of substitution and functionalization patterns. It is noteworthy that this is the first successful example of metal-catalyzed cyclization of a  $\pi$ -deficient heterocyclic system with alkenyldiazo compounds, in contrast to the extensive chemistry performed on  $\pi$ -excessive heterocycles.<sup>18</sup> From these results, it can be envisioned that copper will prove to be a suitable eco-friendly candidate for catalyzing transformations onto other nitrogen heterocycles rather than simply undergoing metal–ligand coordination.

**Acknowledgment.** This work is respectfully dedicated to the memory of Prof. José M. Concellón. We are grateful to the MICINN/FEDER (Grant CTQ2007-61048) and the Principado de Asturias (Grant IB 08-088). G.L. and L.R. thank the MICINN and European Union (Fondo Social Europeo) for predoctoral fellowships. We are also grateful to Dr. J. González for his assistance in the computational study.

**Supporting Information Available:** Experimental procedures and spectral and analytical data for compounds 3–8. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References

- (1) Selected reviews: (a) Togni, A.; Venanzi, L. *M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497. (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell: Oxford, U.K., 2000. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119. (d) Gibson, V. C.; Redshaw, G. A.; Solan, G. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1745. (e) Pardey, A. J.; Longo, C. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 254.
- (2) Selected examples of pyridine activation: (a) Lewis, C. J.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5332. (b) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448. (c) Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926. (d) Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906. (e) Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926.
- (3) For reviews, see: (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1984; Vols. 1–8. (b) Flitsch, W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1996; Vol. 8. (c) Micheal, J. P. *Alkaloids* **2001**, *55*, 91. (d) Shipman, M. *Sci. Synth.* **2001**, *10*, 745. (e) Micheal, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742.
- (4) (a) Vlahovici, A.; Andrei, M.; Druta, I. *J. Lumin.* **2002**, *96*, 279. (b) Vlahovici, A.; Druta, I.; Andrei, M.; Cotlet, M.; Dinica, R. *J. Lumin.* **1999**, *82*, 155. (c) Sonnenschein, H.; Henrich, G.; Resch-Genger, U.; Schulz, B. *Dyes Pigment.* **2000**, *46*, 23. (d) Rotarn, A. V.; Druta, I. D.; Oeser, T.; Müller, T. J. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1798.
- (5) For example, see: Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; He, H.-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618, and references cited therein.
- (6) Selected recent examples: (a) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876. (b) Chernyak, D.; Gadamsetty, S. B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2307. (c) Yang, B.; Zhou, Y.; Zang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783. (d) Hardin, A. R.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4547. (e) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433. (f) Smith, C. R.; Bunnelle, E. M.; Rhodes, A. J.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1169. (g) Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868. (h) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050. (i) Kaloko, J., Jr.; Hayford, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4305.
- (7) From donor–acceptor-substituted cyclopropanes: (a) Morra, N. A.; Morales, C. L.; Bajtos, B.; Wang, X.; Jang, H.; Wang, J.; Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2385. Using Baylis–Hillman bromides: (b) Basavaiah, D.; Devendar, B.; Lenin, D. V.; Satyanarayana, T. *Synlett* **2009**, 411. (c) Viswambharan, B.; Selvakumar, K.; Madhavan, S.; Shanmugam, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2108.
- (8) Rh(II)- and Cu(I)-catalyzed [3 + 2] cyclizations of vinyl diazoacetates and *p*-nitroaniline-derived imines have been reported. See: Doyle, M. P.; Yan, M.; Hu, W.; Gronenberg, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4692.
- (9) The easy decomposition of some indolizine derivatives is well-known (for example, see: Kell'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074). In fact, we found that pure indolizine **3aa** undergoes partial decomposition during column chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5:1 hexane/ethyl acetate).
- (10) The use of other solvents (THF, toluene, acetonitrile) and copper complexes ([t(MeCN)<sub>2</sub>Cu][BF<sub>4</sub>], CuCl, CuCN, Cu(OTf)<sub>2</sub>) did not improve the yield of the process. On the other hand, no reaction at all occurred using Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>.
- (11) For the synthesis of 3-arylidolizines from 3-chloroindolizines under Suzuki–Miyaura conditions, see: Xia, J.-B.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187.
- (12) The generation of copper(I) carbenes by the decomposition of diazoacetates is a well-documented process. For example, see: Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley: New York, 1998.
- (13) The electrophilic reactivity at the vinylogous and carbenoid positions of vinylcarbenoids has been reported previously. For example, see: (a) Davies, H. M. L.; Saikali, E.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696. (b) Davies, H. M. L.; Hu, B.; Saikali, E.; Bruzinski, P. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4535. (c) Davies, H. M. L.; Yokota, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4851. (d) Sevryugina, Y.; Weaver, B.; Hansen, J.; Thompson, J.; Davies, H. M. L.; Petrukhina, M. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 1750. For significant enhancement of vinylogous vs carbenoid reactivity in copper vinylcarbenoids, see: Yue, Y.; Wang, Y.; Hu, W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3975. For a related intramolecular Michael-type addition of the pyridine nitrogen, see ref 6d.
- (14) Reductive elimination involving copper(III) complexes has been proposed for C–C bond-forming reactions leading to either acyclic and cyclic adducts. For example, see: (a) Ito, H.; Toyoda, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5990. (b) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593. The generation of intermediate **IV** by direct attack of the vinyl anion on the iminium function of **II**, as found in related rhodium-catalyzed [3 + 2] cyclization reactions (ref 13b), cannot be ruled out.
- (15) The dihydro derivative **9** was isolated in 50% yield from 8-nitroquinoline and diazo compound **2b**. Further treatment with MnO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt) quantitatively yielded the corresponding pyrroloquinoline **10**.



- (16) As expected, stirring a 1:1:1 mixture of **2b**, pyridine, and pyridine-*d*<sub>5</sub> (5 mol% CuBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt) gave indolizine **3ab** and methyl 5,6,7,8-tetra-deuterio-2-methylindolizine-1-carboxylate as a 1:1 mixture (~50% conversion).
- (17) 4-Tosylpyridine is available by tosylation of commercial 4-hydroxypyridine.
- (18) (a) For a review of intermolecular reactions of electron-rich heterocycles with copper and rhodium carbenoids, see: Hedley, S. J.; Davies, H. M. L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1109. (b) The pyridine synthesis via rhodium carbenoid-induced ring expansion of isoxazoles has recently been reported. See: Manning, J. R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602. (c) For a recent rhodium-catalyzed [3 + 2] annulation of indoles, see: Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440.

JA106751T

## Reactivity of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives toward Unsaturated Hydrocarbons: Regioselective Gold-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation

José Barluenga,\* Giacomo Lonzi, Miguel Tomás, and Luis A. López<sup>‡[a]</sup>

The transition-metal-catalyzed decomposition of simple and unsaturated  $\alpha$ -diazo carbonyl derivatives and the subsequent transfer of the carbene unit to saturated and unsaturated substrates is one of the most popular and powerful tools in organic synthesis.<sup>[1]</sup> In particular, the [2+1] cycloaddition of alkenes and alkynes is recognized as a straightforward and useful approach for the construction of three membered carbocycles. Extensive studies have led to the achievement of high levels of chemo-, diastereo-, and enantioselectivity by employing mostly complexes of copper and rhodium. In spite of the potential of gold catalysis in C–C bond formation,<sup>[2]</sup> the first example of gold-catalyzed carbene transfer from ethyl diazoacetate to unsaturated substrates was reported in 2005 by Nolan, Díaz-Requejo, Pérez et al.<sup>[3]</sup> After this seminal contribution, few gold-catalyzed transformations involving simple diazo substrates have been reported.<sup>[4]</sup> On the other hand, the synthetic potential of vinyl diazo derivatives has been well established, particularly in the cycloaddition area, and the reactivity of the carbene carbon versus the vinylogous carbon found to be dependent, at least in part, on the metal catalyst.<sup>[5]</sup>

Continuing with our interest in the development of new transition-metal-catalyzed transformations of stabilized vinyl diazo derivatives,<sup>[6]</sup> as well as in gold catalysis,<sup>[7]</sup> we herein report the first studies of the gold-catalyzed reaction of alkenyldiazo compounds and neutral alkenes<sup>[8]</sup> that results in the room temperature selective C–C coupling between the Csp<sup>2</sup>(alkene) and the C $\gamma$ (alkenyldiazo) atoms. From a synthetic point of view, the alkenyl diazo compound behaves as a ethoxycarbonyl allyl cation in this process, allowing the regioselective preparation of  $\gamma$ -substituted,  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds (Figure 1).<sup>[9]</sup> This reactivity pattern contrasts with that observed when other common sources of alkenylgold carbenoids, such as propargylic esters or cyclopropenes, are used (2+1 cycloaddition).<sup>[10]</sup> Preliminary studies on the extension of this new gold-catalyzed carbon-

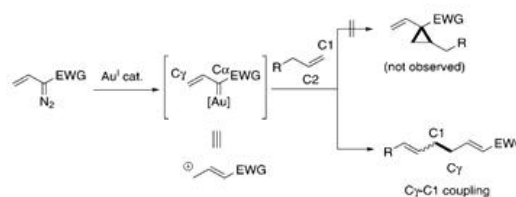
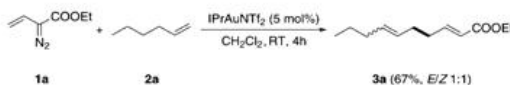


Figure 1. Regioselective preparation of  $\gamma$ -substituted,  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds.

carbon bond-forming process to alkynes and arenes are also reported.

For our exploratory studies, we investigated ethyl 2-diazo-but-3-enoate (**1a**) and 1-hexene (**2a**, 4 equiv) as substrates and a series of gold catalysts (5 mol%) in dichloromethane at room temperature. To our delight, we found that the use of IPrAuNTf<sub>2</sub> gave (2*E*)-ethyl deca-2,6-dienoate **3a** in moderate yield (67%) as a nonseparable 1:1 mixture of 2*E*,6*E*/2*E*,6*Z* diastereoisomers (Scheme 1). This unprecedented



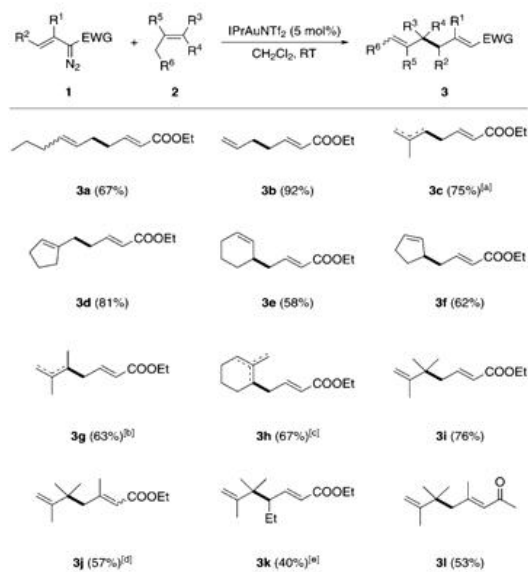
Scheme 1. Initial finding for the gold-catalyzed reaction of alkenyl diazoacetate **1a** and 1-hexene (**2a**).

process comprises two significant features: 1) in contrast to the results found in the reactions of alkenylgold carbenoids generated from other precursors,<sup>[10]</sup> neither cyclopropanes nor products resulting from an allylic C–H insertion reaction were detected, and 2) only the vinylogous position of the vinyldiazoacetate was involved in the reaction.<sup>[11]</sup>

On the basis of this promising result, we then focused on whether this reaction could be extended to a range of alkenes **2** and vinyldiazoacetates **1**. As depicted in Scheme 2, the process was found to tolerate a wide range of olefin substitution, including mono-, 1,1-di-, 1,2-di-, tri-, and even tetrasubstituted alkenes, affording the 2,6-diene derivatives **3** in moderate to high yields. Even simple petrochemical raw materials such as propylene (**2b**) and isobutylene (**2c**) were able to participate in this process, affording the coupling products **3b** and **3c**, respectively, in good yields. In general,

[a] Prof. J. Barluenga, G. Lonzi, Prof. M. Tomás, Dr. L. A. López  
Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles”  
Universidad de Oviedo, c/Julián Clavería 8, 33007-Oviedo (Spain)  
Fax: (+34)989-510-3450  
E-mail: barluenga@uniovi.es  
lal@uniovi.es

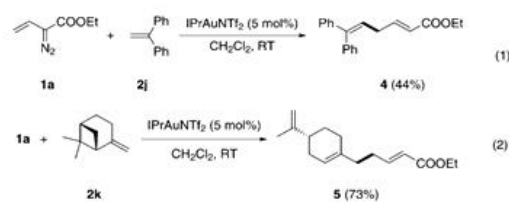
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201203217>.



Scheme 2. Gold-catalyzed reaction of alkenyl diazoacetates **1** and alkenes **2**. Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (2.0 mmol), IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M), RT. Values in parenthesis are the yields of the isolated products. [a] A 4:1 mixture of (*E*)-ethyl 6-methylhepta-2,6-dienoate and (*E*)-ethyl 6-methylhepta-2,5-dienoate was isolated. [b] A 4:1 mixture of (*E*)-ethyl 5,6-dimethylhepta-2,6-dienoate and (*E*)-ethyl 5,6-dimethylhepta-2,5-dienoate was isolated. [c] A 1.5:1:1 mixture of isomers was isolated. [d] A 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers was isolated. [e] The product arising from a cyclopropanation reaction was also formed in 35% yield.

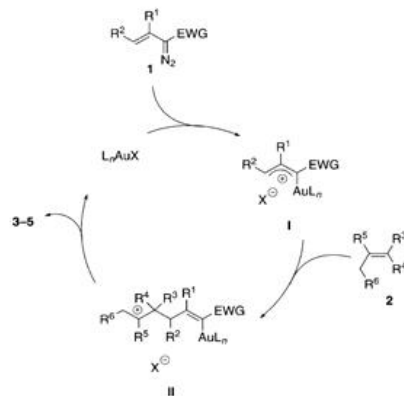
no products resulting from either [2+1] or [3+2] cycloaddition reactions were observed.<sup>[12]</sup> Moreover, in all cases, the alkene coupled to the diazo substrate with complete regioselectivity towards the less substituted alkene carbon atom. Interestingly, in most cases the reactions are highly diastereoselective, affording exclusively the *E* isomer at the C2 double bond. In relation to the structure of the diazo component **1**, some points are remarkable: 1) the reaction works well for substrates with alkyl substitution at the C $\alpha$  atom (diazoacetate **1b**; R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H), affording the expected product **3j** in moderate yield; 2) the presence of a substituent at the C $\beta$  position (diazoacetate **1e**; R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et) seems to exert a noticeable influence on the regiochemical outcome of the reaction as demonstrated by the formation of a 1:1 mixture of the expected product **3k** and the corresponding cyclopropane from the reaction with 2,3-dimethylbut-2-ene; 3) diazo derivatives in which the electron-withdrawing group (EWG) is an acetyl are also amenable to this coupling reaction, affording compound **3l** in moderate yield and with complete regio- and stereoselectivity. In general, the reaction showed a marked preference for the formation of the 2,6- rather than the 2,5-diene isomer.<sup>[13]</sup>

Other alkenes were tested to gain insight into the coupling reaction. Thus, we found that 1,1-diphenylethene (**2j**) reacts with vinyl diazoacetate **1a** under the standard conditions to afford (*E*)-ethyl 6,6-diphenylhexa-2,5-dienoate (**4**) in moderate yield after chromatographic purification, as well as minor amounts (<10%) of the cyclopropanation product [Eq. (1)]. On the other hand, in the case of  $\beta$ -pinene (**2k**), the corresponding coupling was accompanied by rearrangement, giving rise to the limonene derivative **5** [Eq. (2)].



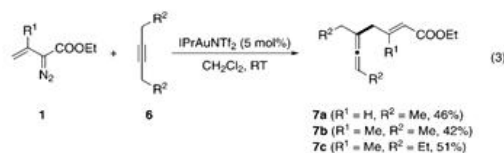
A mechanistic proposal that rationalizes the obtained results is given in Scheme 3. The initial reaction of the alkenyl diazo compound with the gold complex would afford the gold alkenylcarbenoid intermediate **I**, which can be described as an allyl gold cation.<sup>[14]</sup> Next, regioselective nucleophilic attack of the alkene to the C3 allyl cation would form the most stable carbocation intermediate **II**. Then, its deprotonation and protodemetalation would account for the formation of the products **3** and **4**. In the case of  $\beta$ -pinene, the initially formed tertiary carbocation would evolve through ring-opening of the cyclobutane unit followed by deprotonation/demetalation on the new carbocation to provide the observed cyclohexene derivative **5**.<sup>[15,16]</sup>

Our attention then turned towards determining whether closely related systems, such as alkynes, would be suitable substrates in this gold-catalyzed process. The preliminary ex-

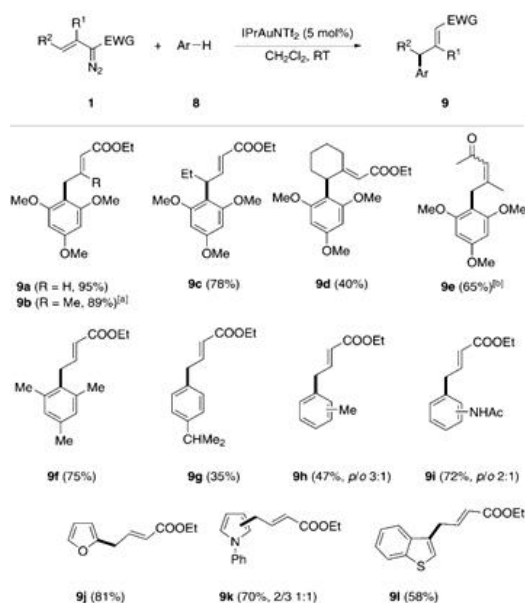


Scheme 3. Proposed mechanism for the gold-catalyzed reaction of alkenyl diazoacetates **1** and alkenes **2**.

periments for dialkylacetylenes, such as 3-hexyne (**6a**) and 4-octyne (**6b**), demonstrated that they behave in a similar way to alkenes when exposed to vinyldiazoacetates **1a** and **1b** under the same reaction conditions.<sup>[17]</sup> Thus, the synthetically useful allyllallenes **7a–c** were isolated in moderate yield and with high regio- and *E*-stereoselectivity [Eq. (3)].



According to the mechanistic picture (see Scheme 3), we searched for other neutral nucleophiles that were amenable to C–C bond formation. As shown in Scheme 4, a number of activated arenes **8** were also prone to react at room temperature to afford the corresponding Friedel–Crafts products **9** (substituted 4-aryl-2-butenate esters) with variable efficiency. First, the highly activated arene 1,3,5-trimethoxybenzene (**8a**) reacted under the standard conditions with unsubstituted and substituted alkenyldiazo derivatives **1**, pro-



Scheme 4. Gold-catalyzed reaction of alkenyldiazoacetates **1** and arenes **8**. Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **8** (2.0 mmol), IPrAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M), RT. Values in parenthesis are the yields of the isolated products. [a] A 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers was isolated. [b] A 4:1 mixture of *Z* and *E* isomers was isolated.

viding the corresponding alkylated derivatives **9a–e** in moderate to excellent yields (40–95%) after chromatographic purification. The less-activated 1,3,5-trimethylbenzene (**8b**) provided the corresponding arylation product **9f** in 78% yield. On the other hand, arenes with a single alkyl activating group, such as cumene (**8c**) and toluene (**8d**), gave the expected products in rather low isolated yield (35 and 47%, respectively) as mixtures of the *ortho* and *para* isomers. Interestingly, it was found that the presence of the N–H functionality did not affect the course of the reaction.<sup>[17]</sup> Thus, the reaction of diazoacetate **1a** with acetanilide (**8e**) proceeded smoothly to provide **9i** as a 1:2 *ortho/para* mixture in 72% yield. This gold-catalyzed coupling reaction also proved to be amenable for electron-rich heteroarenes. Thus, the treatment of furan (**8f**), *N*-phenylpyrrol (**8g**), and benzo[*b*]thiophene (**8h**) with the diazo compound **1a** under the above reaction conditions afforded the compounds **9j–l** in good yield. Notably, *N*-phenylpyrrol underwent the reaction selectively at the electron-rich pyrrol moiety.<sup>[18]</sup>

In conclusion, we have discovered new reaction modes in the gold-catalyzed reaction of vinyldiazoacetates and unsaturated substrates and shown that the product outcomes differ significantly from those obtained using alternative sources of alkenylgold carbenoids. It is likely that the observed reactivity pattern relies on the formation of a highly electrophilic alkenylgold carbenoid, which may be involved in a carbocation-type mechanism. From a synthetic point of view, the process described represents a new C–C bond-formation reaction in which alkenes, alkynes, and arenes are active reagents for the C<sub>γ</sub>-allylation, -allenylation, and -arylation, respectively, of alkenyldiazo substrates. Studies to increase the reaction scope further and to gain insight into the reaction mechanism are ongoing.

## Experimental Section

**Representative procedure (3i):** IPrAuNTf<sub>2</sub> (21.6 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) was added to a solution of vinyldiazoacetate (**1a**; 70 mg, 0.5 mmol) and 2,3-dimethylbut-2-ene (**2i**; 168 mg, 2.0 mmol, 4.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The mixture was stirred at room temperature until the disappearance of **1a** (monitored by TLC; 2 h). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane/EtOAc 50:1) to yield (*E*)-ethyl 5,5,6-trimethylhepta-2,6-dienoate (**3i**) (75 mg, 76%) as a pale yellow oil.

## Acknowledgements

We are grateful to the Ministerio de Economía y Competitividad of Spain (MINECO) (Grant no. CTQ2010-20517-C02-01). G.L. thanks the MINECO and European Union (Fondo Social Europeo) for a predoctoral grant.

**Keywords:** alkenes • alkynes • arenes • diazo compounds • gold

- [1] For selected reviews on the synthetic applications of diazocompounds, see: a) M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds: Properties and Synthesis* Academic Press, London, 1986, pp. 65–198; b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223; c) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998; d) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861; e) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- [2] For some representative reviews on gold catalysis, see: a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448; b) S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 91; c) S. Gaillard, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 778; d) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1910; e) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; f) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239; g) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351; h) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896.
- [3] M. R. Fructos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
- [4] a) J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916; b) M. Delgado-Rebollo, A. Beltrán, A. Prieto, M. M. Díaz-Requejo, A. M. Echavarren, P. J. Pérez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1380; c) P. J. Pérez, M. M. Díaz-Requejo, I. Rivilla, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 653; d) I. Rivilla, P. Gómez-Emeterio, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2011**, *30*, 2855; e) A. Corma, M. Iglesias, F. X. Llabrés i Xamena, F. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9789; f) A. Prieto, M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, P. Pérez-Galán, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1790; g) M. R. Fructos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Commun.* **2009**, 5153; h) J. A. Flores, H. V. R. Dias, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4448; i) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, *26*, 4704; j) Z. Li, X. Ding, C. He, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876; k) M. R. Fructos, P. de Frémont, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2006**, *25*, 2237.
- [5] For a selection of contributions on carbenoid versus vinylogous reactivity in metal-stabilized vinylcarbenoids, see: a) D. Valette, Y. Lian, J. P. Haydek, K. I. Hardcastle, H. M. L. Davies, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8636; b) D. Morton, A. R. Dick, D. Ghosh, H. M. L. Davies, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5838; c) Y. Lian, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934; d) J. H. Hansen, H. M. L. Davies, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 457; e) Y. Lian, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 924; f) Y. Sevrygina, B. Weaver, J. Hansen, J. Thompson, H. M. L. Davies, M. A. Petrukhina, *Organometallics* **2008**, *27*, 1750; g) H. M. L. Davies, B. Hu, E. Saikali, P. R. Bruzinski, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4535; h) H. M. L. Davies, E. Saikali, W. B. Young, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696; i) H. M. L. Davies, E. Saikali, T. J. Clark, E. H. Chee, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6299.
- [6] a) J. Barluenga, L. Riesgo, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9221; b) J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, M. Tomás, L. A. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18138; c) J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13200; d) J. Barluenga, L. Riesgo, L. A. López, E. Rubio, M. Tomás, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7705; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7569.
- [7] For a recent contribution on this topic by our group, see: J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2155; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107.
- [8] An example dealing with gold-catalyzed decomposition of vinylidene azo compounds, the [3+3] cyclization toward nitrosobenzenes, to provide quinolone oxides has just been reported, see: V. V. Pagar, A. M. Jadhav, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20728; very recently, the same group reported the gold-catalyzed reaction of aromatic imines and alkenyldiazocarbonyl compounds, see: A. M. Jadhav, V. V. Pagar, R.-S. Liu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11979; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11809.
- [9] The regioselective  $\gamma$ -alkylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds represents a very challenging problem in synthetic organic chemistry. Thus, the reaction of an enolate anion of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compound with an alkylating agent affords an  $\alpha$ -alkylation product as a major product.
- [10] For a selection of methods for the catalytic generation of alkenyl-gold carbenoids and their use in the preparation of cyclopropane derivatives, see: a) F. Miegé, C. Meyer, J. Cossy, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7810; b) F. Miegé, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4144; c) J. T. Bauer, M. S. Hadfield, A.-L. Lee, *Chem. Commun.* **2008**, 6405; d) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244; e) D. J. Gorin, P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14480; f) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.
- [11] From a different point of view, Davis et al. have developed the formal  $C_{\gamma}$ -allylation of rhodium-stabilized vinylcarbenoids with cyclic alkenes (cyclohexadiene and dihydronaphthalene frameworks), as well as allyl and vinyl ethers. However, they describe the reaction as occurring through insertion of the allyl C–H bond and a Cope rearrangement, see: J. H. Hansen, T. M. Gregg, S. R. Ovalles, Y. Lian, J. Autschbach, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5076; for a recent review on the synthetic applications and on the current mechanistic understanding of this process, see: H. M. L. Davies, Y. Lian, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 923.
- [12] On the contrary, the reaction of vinylidene diazoacetate **1a** with styrene afforded ethyl 5-phenylcyclopent-1-ene-1-carboxylate (65% yield), resulting from a formal [3+2] cycloaddition reaction.
- [13] For a similar behavior, see: R. J. Phipps, L. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773.
- [14] The actual nature of alkenylgold carbenoids has, until recently, been a matter of discussion. Recent studies showed that the situation for a particular gold species depends largely on the substituents and the ancillary ligands ranging from gold-stabilized carbenes to allyl gold carbocations; for some interesting contributions on this topic, see: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; c) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; d) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482; e) R. B. Dateer, K. Pati, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7200; f) S. Bhunia, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488; for recent reviews on the generation of dipolar species related to intermediate **1**, see: g) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462; h) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075.
- [15] For a similar carbocationic rearrangement, see reference [13].
- [16] It should be mentioned that, although the cationic mechanism depicted in Scheme 3 accounts well for the reported results, an alternative concerted mechanism, which is analogous to that reported by Davies et al. (reference [11]), in some related rhodium-catalyzed reactions cannot be strictly eliminated.
- [17] The formation of compounds **7** can be explained by assuming a similar mechanism to that proposed for the reaction involving alkenes. In addition to compounds **7**, small amounts of cyclopentadiene derivatives resulting from a competing formal [3+2] cycloaddition reaction were also obtained as side products.
- [18] For the addition of nitrogen nucleophiles to the vinylogous position of alkenyl carbenoids, see reference [5c].
- [19] Unfortunately, non-activated arenes such as benzene or chlorobenzene remain unaltered under the standard reaction conditions.

Received: September 10, 2012  
 Published online: December 19, 2012

## Regioselective Synthesis of Functionalized Pyrroles *via* Gold(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives and Nitriles

Giacomo Lonzi<sup>a</sup> and Luis A. López<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles" and Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, c/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Spain  
E-mail: lalg@uniovi.es

Received: April 22, 2013; Revised: May 31, 2013; Published online: ■ ■ ■ 0000

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201300346>.

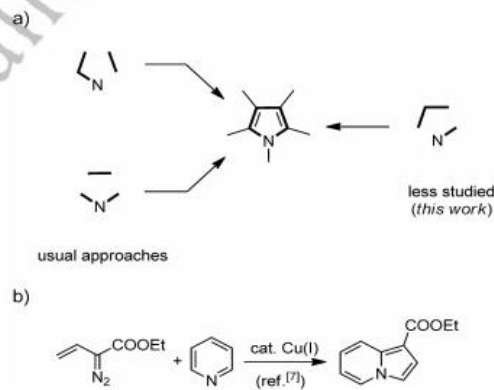
**Abstract:** The reaction of nitriles with alkenyldiazo compounds in the presence of gold catalysts provides functionalized pyrrole derivatives in moderate to high yields. This formal [3+2] cyclization reaction takes place with complete regioselectivity. The observed regiochemical outcome suggests the attack of the nitrile to the terminal position of the alkenyl-gold carbenoid (vinylogous reactivity). A broad range of nitriles (including those bearing functional groups) is compatible with this cyclization reaction.

**Keywords:** [3+2] cyclization; diazo compounds; gold catalysis; nitriles; pyrroles

available and, consequently, the development of such approaches would be very interesting from a synthetic point of view.

On the other hand, the significance of vinyl diazo compounds as C<sub>3</sub> synthons in metal-catalyzed synthesis of nitrogen heterocyclic compounds is well established.<sup>[6]</sup> In this regard, our group recently reported the copper(I)-catalyzed regioselective [3+2] cyclization of pyridines toward vinyl diazoacetates leading to functionalized indolizine derivatives (Scheme 1b).<sup>[7]</sup> DFT calculations on this process support a reaction pathway involving initial formation of a copper vinyl carbenoid, which then would evolve *via* Michael-type addition of the pyridine nitrogen. Subsequent cyclization followed by aromatization would afford the final products.

Owing to their presence in several naturally occurring compounds of biological importance and in many pharmaceuticals, pyrroles represent one of the most relevant classes of heterocycles.<sup>[1]</sup> For this reason, numerous synthetic methodologies to access such compounds have been described in the last decades including classical condensation reactions as well as most recently cyclization reactions based on the use of transition metal promoters.<sup>[1,2]</sup> Despite these advances, the development of new regioselective approaches to the preparation of functionalized pyrrole derivatives from easily available starting reagents still remains an area of intense interest. Many of the methods for preparing functionalized pyrroles, among them the classical Hantzsch or Knorr synthesis, rely on the use of [3+2] cyclocondensation reactions between appropriate substrates (Scheme 1a). Surprisingly, the reaction of simple nitriles toward C<sub>3</sub> synthons in [3+2] cyclization reactions has been little explored.<sup>[3–5]</sup> However, nitriles are especially attractive as partners for formal [3+2] cycloadditions because of the great number of nitriles that are commercially



**Scheme 1.** a) [3+2] Cyclization approaches to the pyrrole ring; b) copper(I)-catalyzed [3+2] cyclization of pyridines and vinyl diazo compounds.

On the basis of these results, we hypothesized that a related mechanistic scenario involving nitriles instead of pyridines might provide a direct entry to the pyrrole nucleus. Herein, we report the realization of this goal; specifically, we describe the gold(I)-catalyzed [3+2]cyclization of nitriles toward alkenyldiazo compounds leading to a convenient method for the preparation of functionalized pyrrole derivatives. Nitriles have previously been used as inert solvents in reactions involving vinyl carbenoid intermediates,<sup>[8]</sup> only a few gold-catalyzed reactions have ever been reported to activate nitriles.<sup>[9]</sup>

For our exploratory studies we selected readily available ethyl 2-diazobut-3-enoate (**1a**) as substrate and a series of transition metal catalysts (5 mol%) in acetonitrile (**2a**) as solvent at room temperature (see the Supporting Information for full details). Unfortunately, copper complexes, which proved to be competent catalysts in our previous research, did not afford the expected pyrrole.<sup>[10]</sup> On the other hand, despite the fact that rhodium and silver complexes have been widely used in the development of catalytic applications of alkenyldiazo compounds, no desired product was formed when the reaction was run in the presence of Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> or AgNTf<sub>2</sub>. Next, we turned our attention to the use of gold catalysts. It should be noted that gold complexes have emerged in the last years as promising catalysts for the catalytic decomposition of diazo compounds.<sup>[11,12]</sup> In this regard, we were pleased to find that stirring overnight a mixture of diazo compound **1a** and IPr(CH<sub>3</sub>CN)AuSbF<sub>6</sub> (5 mol%) in acetonitrile at room temperature afforded pyrrole derivative **3a** in 80% after chromatographic purification (see Table 1). Interestingly, a comparable yield was observed when the reaction was conducted in dichloromethane, thus enabling not only the use of non-volatile nitrile counterparts but also of a smaller excess of the nitrile. It should be noted that this formal [3+2]heterocyclization reaction takes place with total regioselectivity. The regioisomer formed suggests the attack of the nitrogen of the nitrile to the C-4 (vinylogous position) of the vinyldiazo compound.<sup>[13]</sup>

Next, we explored the scope of this gold-catalyzed [3+2]cyclization reaction (Table 1). First, the reaction of diazo compound **1a** with an array of synthetically valuable nitriles was examined. Thus, good yields were achieved with nitriles bearing alkyl groups of different nature (primary, secondary, tertiary or cyclic) affording the corresponding pyrroles **3a–e**. Apparently, the degree of steric hindrance near the reactive nitrile group was found not to have a dramatic impact on the efficiency of the reaction. Reactions with aromatic nitriles also proceeded smoothly to afford 2-arylpyrroles **3f–3k**, and those with both electron-rich and electron-deficient aryl groups gave the expected products in good yields. Extension of the re-

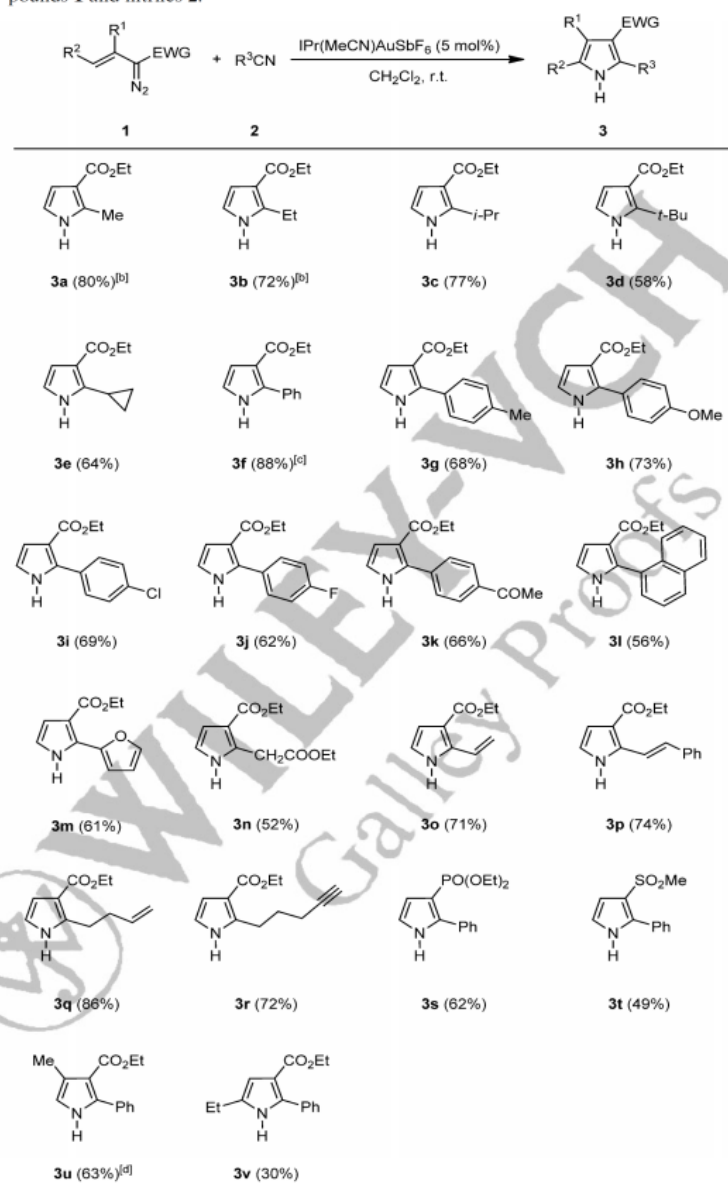
action to nitriles having a fused aryl or a heteroaryl substituent proceeded successfully affording 2-(1-naphthyl)- and 2-(2-furyl)pyrroles **3l** and **3m** in 56% and 61%, respectively. Notably, a range of functionality in the nitrile component was compatible with this protocol. Thus, an ester function is well tolerated affording the pyrrole derivative **3n** in moderate yield.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated nitriles were also found to be suitable reagents in this gold-catalyzed [3+2]cyclization reaction affording efficiently the synthetically relevant 2-vinylpyrrole derivatives **3o** and **3p**.<sup>[14]</sup> Interestingly, despite the fact that a range of alkenes and alkynes was found to react with alkenyl diazo compounds in the presence of gold catalysts,<sup>[12b]</sup> the reaction of diazo compound **1a** with nitriles bearing an alkene or alkyne function in a remote position takes place with complete chemoselectivity, affording in good yields the pyrroles **3q** and **3r** resulting from the exclusive participation of the nitrile function.

We next investigated the scope of the diazo component and found that this catalytic [3+2]cyclization is not limited to diazo compounds bearing an alkoxy-carbonyl group. For example, it can be also applied to diazo derivatives with other stabilizing groups, like phosphonate [diazo compound **1b**; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, EWG=PO(OEt)<sub>2</sub>] and sulfonyl (diazo compound **1c**; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, EWG=SO<sub>2</sub>Me) furnishing pyrrole derivatives **3s** and **3t**, respectively, in moderate yields. In relation to the substitution on the vinyl moiety of the diazo component we observed that alkyl groups at the C $\alpha$  atom of the substrates are tolerated. Thus, diazoacetate **1d** (R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H, EWG=COOEt) reacts with benzonitrile under the standard reaction conditions affording the expected 2,3,4-trisubstituted pyrrole **3u** in moderate yield (63%).<sup>[15]</sup> Conversely,  $\beta$ -substituted diazoacetate **1e** (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et, EWG=COOEt) afforded the corresponding 2,3,5-trisubstituted pyrrole derivative **3v** in a diminished yield, thus indicating a deleterious effect of substitution at the C $\beta$  position on the reaction.

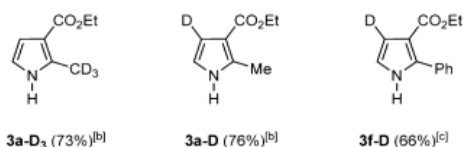
This gold-catalyzed [3+2]cyclization has been further extended to the synthesis of some deuterated pyrrole derivatives. Thus, the reaction of diazo compound **1a** (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=H, EWG=COOEt) with deuterated acetonitrile afforded in good yield **3a-D<sub>3</sub>**. On the other hand, diazo compound **1a-D** (R<sup>1</sup>=D, R<sup>2</sup>=H, EWG=COOEt) was transformed into pyrroles **3a-D** and **3f-D** by treatment with acetonitrile and benzonitrile, respectively.

On the basis of previous reports by us and others,<sup>[12]</sup> a mechanistic proposal to rationalize the obtained results is depicted in Scheme 2.

Thus, the initial reaction of the alkenyl diazo compound with the gold complex would afford a gold alkenyl carbenoid intermediate **I** which can be better described as an allyl gold cation **I'**.<sup>[16,17]</sup> Next, regioselective nucleophilic attack of the nitrile to the C-3

**Table 1.** Scope of the Au-catalyzed [3+2]cycloaddition reaction of alkenyldiazo compounds **1** and nitriles **2**.<sup>[a]</sup>



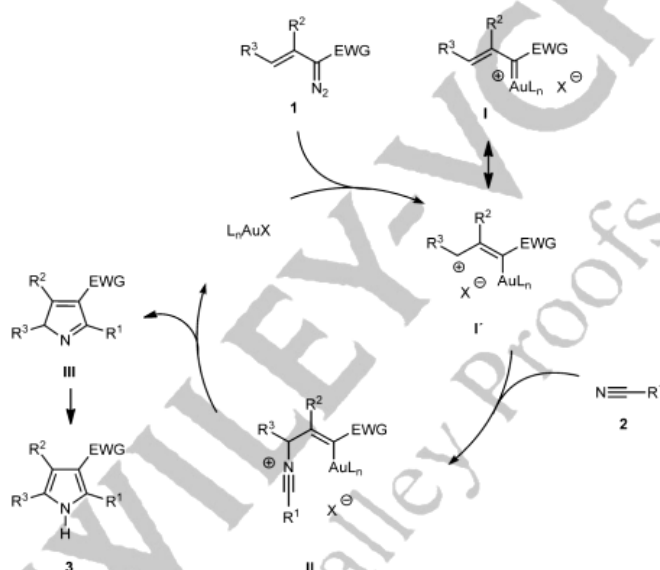


<sup>[a]</sup> Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (5.0 mmol), IPrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M), room temperature, 14–24 h. Isolated yields after column chromatography are given.

<sup>[b]</sup> The nitrile was used as solvent.

<sup>[c]</sup> Reaction run at 70 °C in 1,2-dichloroethane.

<sup>[d]</sup> Small amounts (<5%) of a tetrasubstituted pyrrole were also obtained (see ref.<sup>[15]</sup>).

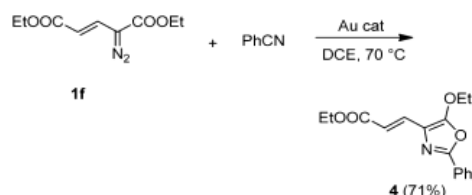


**Scheme 2.** Proposed mechanism for the Au(I)-catalyzed synthesis of pyrrole derivatives **3** from diazo compounds **1** and nitriles **2**.

allyl cation would form the intermediate **II**,<sup>[9b]</sup> which by cyclization would afford intermediate **III**. Final tautomerism would lead to the pyrrole derivatives. In contrast to the well documented protodeauration of the gold-carbon bond in alkenyl gold complexes,<sup>[18]</sup> the transformation of intermediate **II** into **III** represents a less common case of attack of an alkenyl gold intermediate to an electrophilic carbon center.<sup>[19,20]</sup>

According to our mechanistic hypothesis and taking into account that it is currently accepted that the nature and, hence, the reactivity of alkenyl gold carbenoids depend largely on the substituents, we envision that an electron-withdrawing group at the vinyl moiety of the diazo component may help to destabi-

lize the allyl gold cation resonance form **I'** and favour a carbenic pathway (participation of resonance form **I**). To test this hypothesis, we subjected vinyl diazo compound **1f** and benzonitrile to the standard reaction conditions (Scheme 3). According to our expectations this reaction did not lead to the corresponding pyrrole derivative; instead, the oxazole derivative **4** was obtained in good yield (71%) after chromatographic purification. This result would be consistent with a higher carbene character of the corresponding intermediate<sup>[21,22]</sup> and demonstrated that, in agreement with previous studies,<sup>[17]</sup> the reactivity of vinyl gold carbenoids generated from diazo compounds can



**Scheme 3.** Au-catalyzed reaction of diazo compound **1f** and benzonitrile: synthesis of oxazole derivative **4**.

be modified by the adequate selection of the substituents on the vinyl moiety.

In summary, we have developed a general and efficient approach to the pyrrole nucleus from easily available diazo compounds and nitriles. This process represents one of the few cases of the involvement of nitriles in gold-catalyzed reactions as well as a new application of diazo compounds in gold catalysis. Moreover, the reported method represents an unusual example of transition metal-catalyzed [3+2] cyclization approach to pyrroles involving nitriles as reaction partners. A broad range of nitriles (including those bearing functional groups) is compatible with this cyclization reaction. In agreement with previous reports, the regioselectivity pattern of the process (vinylogous attack) can be explained in terms of the formation of a gold-vinyl carbenoid with a high electrophilic character at the terminal position. Further applications of this new gold-catalyzed heterocyclization are currently being studied in our group.

## Experimental Section

### Representative Procedure for the Synthesis of Pyrrole **3a**

To a solution of **1a** (70 mg, 0.5 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added [PrAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>] (21.6 mg, 0.025 mmol, 5 mol%). The mixture was stirred 14 h at room temperature (disappearance of **1a** checked by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 3:1 hexanes/ethyl acetate) to afford **3a** as a yellow oil; yield: 61 mg (80%).

## Acknowledgements

We are grateful to the Ministerio de Economía y Competitividad of Spain (MINECO) (Grant CTQ2010-20517-C02-01), G. L. thanks the MINECO and European Union (Fondo Social Europeo) for a predoctoral grant. We wish also to thank Prof. José Barluenga for his constant encouragement and support and Prof. Miguel Tomás and Prof. José M. González for many helpful discussions.

## References

- [1] Selected reviews: a) J. Bergman, T. Janosik, in: *Modern Heterocyclic Chemistry*; (Eds.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, Vol. 1, p 269; b) A. S. Dudnik, V. Gevorgian, *Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Monocyclic Five-Membered Aromatic Heterocycles*, in: *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, (Ed.: A. K. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, p 227; c) R. J. Sundberg, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 2, p 119.
- [2] For a recent review on the transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles, see: A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
- [3] For the Lewis acid-promoted [3+2] reactions of nitriles and donor-acceptor cyclopropanes, see: a) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099; b) M. Yu, G. D. Pantos, J. L. Sessler, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1057.
- [4] For the gallium(III) and indium(III) halide-mediated reactions of nitriles and cyclopropanes yielding pyrrole derivatives, see: S. Araki, T. Tanaka, S. Toumatsu, T. Hirashita, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4025.
- [5] While writing this manuscript the synthesis of pyrroles by silver-catalyzed cycloaddition of vinylogous diazo esters and nitriles has been reported: R. J. Billedeau, K. R. Klein, D. Kaplan, Y. Lou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1421.
- [6] For a selection of relevant contributions on the application of vinyl diazoacetates in the synthesis of four- to seven-membered nitrogen heterocycles, see: a) N. S. Y. Loy#, A. Singh, X. Xu, C.-M. Park, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2212; b) X. Xu, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1583; c) X. Xu, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9829; d) J. Qian, X. Xu, X. Wang, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5900; e) J. Barluenga, L. Riesgo, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9221; f) X. Xu, P. Y. Zavalij, W. Hu, M. P. Doyle, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11522; g) X. Xu, M. O. Ratnikov, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6122; h) R. Manning, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8602; i) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312; j) M. P. Doyle, M. Yan, W. Hu, L. S. Gronenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4692; k) M. P. Doyle, W. Hu, D. J. Timmons, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3741; l) for alternative pathways to these intermediates and subsequent cycloadditions, see: W. Yang, T. Wang, Y. Yu, S. Shi, T. Zhang, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1523.
- [7] J. Barluenga, G. Lonzi, L. Riesgo, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13200.
- [8] a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, H.-U. Siehl, M. Tanaka, J. W. Bats, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703.

- [9] a) R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8695; b) for the gold-catalyzed synthesis of amides from alcohols and nitriles involving the generation of a carbocation and subsequent attack of the nitrile, see: N. Ibrahim, A. S. K. Hashmi, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 461.
- [10] Only products resulting from the decomposition of the starting diazo compound were observed.
- [11] For a seminal contribution on gold-catalyzed carbene transfer from ethyl diazoacetate to unsaturated substrates, see: a) M. R. Frutos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284. For additional examples on gold-catalyzed transformations of diazocompounds with unsaturated substrates, see: b) J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916; c) M. Delgado-Rebollo, A. Beltrán, A. Prieto, M. M. Díaz-Requejo, A. M. Echavarren, P. J. Pérez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1380; d) P. J. Pérez, M. M. Díaz-Requejo, I. Rivilla, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 653; e) I. Rivilla, P. Gómez-Emeterio, M. R. Frutos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2011**, *30*, 2855; f) A. Corma, M. Iglesias, F. X. Lladrés i Xamena, F. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9789; g) A. Prieto, M. R. Frutos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, P. Pérez-Galán, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1790; h) M. R. Frutos, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Commun.* **2009**, 5153; i) J. A. Flores, H. V. R. Dias, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4448; j) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, *26*, 4704; k) Z. Li, X. Ding, C. He, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876; l) M. R. Frutos, P. de Frémont, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Organometallics* **2006**, *25*, 2237.
- [12] a) The gold-catalyzed reactions of nitrosobenzenes and alkenyldiazo esters have been recently reported: V. V. Pagar, A. M. Jadhav, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20728; b) the gold-catalyzed reactions of alkenyldiazo compounds with unsaturated hydrocarbons have been recently reported by our group: J. Barluenga, G. Lonzi, M. Tomás, L. A. López, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1573.
- [13] The reactivity of the carbene carbon versus the vinyllogous carbon in metal-stabilized vinylcarbenoids has been extensively studied by the group of Davies. For a selection of contributions on this field, see: a) D. Vallette, Y. Lian, J. P. Haydek, K. I. Hardcastle, H. M. L. Davies, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8636; b) D. Morton, A. R. Dick, D. Ghosh, H. M. L. Davies, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5838; c) Y. Lian, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934; d) J. H. Hansen, H. M. L. Davies, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 457; e) Y. Lian, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 924; f) Y. Sevryugina, B. Weaver, J. Hansen, J. Thompson, H. M. L. Davies, M. A. Petrukhina, *Organometallics* **2008**, *27*, 1750; g) H. M. L. Davies, B. Hu, E. Saikali, P. R. Bruzinski, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4535; h) H. M. L. Davies, E. Saikali, W. B. Young, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696; i) H. M. L. Davies, E. Saikali, T. J. Clark, E. H. Chee, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6299. For additional examples, see ref.<sup>[6]</sup>
- [14] C-vinylpyrroles have been extensively used in organic synthesis as convenient building blocks for the construction of complex pyrrole systems. For a review on this topic, see: B. A. Trofimov, L. N. Soberina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2481.
- [15] In this case, in addition to pyrrole **3u**, small amounts (<5%) of the corresponding tetrasubstituted pyrrole derivative resulting from the reaction of **3u** with a second equivalent of the vinylcarbenoid were also obtained. For related arylation reactions of alkenyldiazo substrates see ref.<sup>[12b]</sup>.
- [16] The preference for the 1,3-dipole resonance form related to **I'** in alkenyl gold intermediates bearing an electron-withdrawing group at the carbene center has been recently reported: G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.
- [17] The actual nature (gold-stabilized carbenes vs. allyl gold carbocations) of alkenylgold carbenoids has, until recently, been a matter of discussion. For some interesting contributions on this topic, see: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510; c) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754; d) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482; e) R. B. Dateer, K. Pati, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7200; f) V. López-Carrillo, N. Huguet, A. Mosquera, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972. For recent reviews on the generation of dipolar species related to intermediate **I**, see: g) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462; h) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1075. For similar results on the higher homologues of such carbenoids, see: i) M. M. Hansmann, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1552; j) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593.
- [18] For recent studies on the isolation and protodeauration of vinyl gold intermediates, see: a) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247; b) C. M. Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1226; c) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2009**, *42*, 275.
- [19] For related cyclization reactions involving alkenyl gold intermediates and carbenium-type electrophiles, see: a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452; b) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804; c) A. S. K. Hashmi, T. Häffner, W. Yang, S. Pankajakshan, S. Schäfer, L. Schultes, F. Rominger, W. Frey, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10480; d) A. S. K. Hashmi, S. Pankajakshan, M. Rudolf, E. Enns, T. Bander, F. Rominger, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2855; e) A. S. K. Hashmi, M. Bührle, R. Salathé, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059. See also ref.<sup>[12]</sup>
- [20] It should be mentioned that, although the cationic mechanism depicted in Scheme 2 accounts well for the

- results, we cannot rule out an alternative pathway proceeding via Lewis acid activation of the nitrile, followed by attack of the diazo compound to the corresponding nitrilium ion and subsequent cyclization with loss of nitrogen. Some common Lewis acids [Cu(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>] were tested to gain insight into the mechanism of the reaction. No desired pyrrole derivative was detected in these reactions (see the Supporting Information for details).
- [21] The formation of oxazoles in the reaction of  $\alpha$ -oxo gold carbene intermediates with nitriles has been recently reported: W. He, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482.
- [22] The geometries of oxazole **4** and the isomeric pyrrole (diethyl 5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,4-dicarboxylate) were fully optimized at the B3LYP/6-31G\* level of theory. From these calculations, oxazole **4** is predicted to be 28.4 kcal mol<sup>-1</sup> less stable than the pyrrole isomer. Consequently, the oxazole **4** seems to be the kinetically favoured product.

WILEY-VCH  
Galley Proofs







