



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVA METODOLOGÍA PARA LA PREPARACION DE α -DIAZOCETONAS EMPLEANDO SALES DE ACILOXIFOSFONIO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A :
MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO



MÉXICO, D.F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

| | |
|---------------|--|
| Presidente | Prof. Raymundo Cruz Almanza |
| Vocal | Prof. Simón Hernández Ortega |
| Secretario | Prof. Erick Cuevas Yañez |
| 1er. Suplente | Profa. María Paz Sánchez Bravo |
| 2º. Suplente | Profa. Yazmín Minerva Osornio Pichardo |

Sitio donde se desarrolló el tema:

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

Asesor:



Quím. Erick Cuevas Yañez

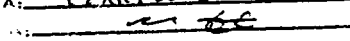
Sustentante:



Mario Alfredo García Carrillo

... la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Mario Alfredo García Carrillo

FECHA: 9 / XII / 2002



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Raymundo Cruz Almanza por el valioso apoyo brindado para la realización de esta tesis. Gracias por su orientación y comentarios sin los cuales este trabajo no sería el mismo.

Quiero agradecer de manera especial a mi asesor Erick Cuevas Yañes por el tiempo y la paciencia que me dedicó durante la elaboración de este trabajo, por toda su ayuda y además por ser mi amigo, deseándole de todo corazón que siga encontrando el camino de la síntesis y de la felicidad.

Al profesor J. M. Muchowski, por su asesoría y comentarios para este trabajo.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, por su apoyo, pero sobre todo por su amistad.

Gracias a mis compañeros del laboratorio 2-3 porque siempre demostraron una excelente disposición para ayudarme y aconsejarme.

A la M. en C. Georgina Enriqueta Espinoza Pérez y a María Paz Sánchez Bravo, por su amistad.

Al profesor Simón Hernández Ortega, por la revisión de esta tesis y sus valiosos comentarios.

A la M. en C. Ma. Isabel Chávez Uribe, a la Q. F. B. Ma. Del Rocío Patiño Maya y al personal de los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo y Masas del Instituto de Química de la UNAM, por su ayuda para la realización de los espectros.

Con todo mi amor y mi cariño dedico esta tesis a:

A mis Padres, Mario Antonio y María del Carmen, que me han dado todo su amor, comprensión y apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida. Disculpen por no ser un buen hijo.

A mi hermana Gabriela con amor.

A mi hermana Alejandra y a su esposo Javier, con el deseo de verlos juntos y con amor por siempre.

A mi sobrino Javier Emiliano. Sobrino: te escribo estas palabras con el deseo de que estés siempre feliz, analiza con criterio y justicia las situaciones que se te presenten, asume tus responsabilidades, supérate y cuando te sientas triste, derrotado y pienses que todo está perdido, junta todas tus fuerzas, levántate y lucha permanentemente por lo que quieras y nunca te dejes vencer.

A mi tía Griselda Guadalupe, por su amor y apoyo incondicional.

A mi tío Enrique y a su familia.

A la familia Carrillo.

A la familia Huacuja, quienes me enseñaron el valor de la unidad familiar. Siempre ocuparan un lugar en mi corazón.

A Rosa Alejandra López Martínez.

A mis amigos quienes me han aceptado como soy, que han estado conmigo en las buenas, pero sobre todo en las malas, y con los que he vivido inolvidables momentos, espero conservarlos por siempre.

A todos aquellos que creyeron en mi como un buen estudiante, a aquellos que creen que puedo ser un buen profesionista y a aquellos que creen que puedo ser un buen hombre.

A la gente que quiero y que le he hecho daño. Una gran disculpa.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi universidad con cariño, gratitud y respeto, que desde que pertenezco a ella en la Escuela Nacional Preparatoria #2 "Erasmus Castellanos Quinto", mi formación profesional en la Facultad de Química y con la preparación de este trabajo en el Instituto de Química, me ha brindado en sus recintos una formación de excelencia. Y aunque haya grupos que quieren destruirla con huelgas o situaciones políticas, siempre existirá alguien que la mantenga para que siga siendo la mejor universidad de México. Para mí es un privilegio pertenecer a ella.

A mi País México y a su gente, gracias.

Por mi Raza Hablara el Espíritu

Mario.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS | 6 |
| RESUMEN | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| ANTECEDENTES..... | 9 |
| I. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α-DIAZOCARBONÍLICOS..... | 9 |
| 1. ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS | 9 |
| a) Acilación de Cloruros de Ácido..... | 9 |
| b) Acilación con Anhídridos | 10 |
| c) Acilación con Mesílatos de Acilo..... | 11 |
| d) Otros Métodos de Acilación | 11 |
| e) Acilación de Diazoalcanos Mayores | 12 |
| 2. REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO..... | 12 |
| a) Reacción de Transferencia de Grupo Diazo Tradicional | 12 |
| b) Desformilación y Transferencia de Grupo Diazo, y Modificaciones Similares | 13 |
| 3. OTROS MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS..... | 16 |
| a) Reacción de Foster..... | 16 |
| b) Deshidrogenación de Hidrazonas..... | 16 |
| c) La Reacción de desproporción de Bamford-Stevens de Tosilhidrazonas | 17 |
| d) Diazotización de Aminas | 18 |
| 4. MODIFICACIONES QUÍMICAS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS | 19 |
| II. LAS SALES DE ACILOXIFOSFONIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA | 21 |
| 1. ASPECTOS GENERALES Y MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO | 21 |
| 2. APLICACIONES DE LAS SALES DE ACILOXIFOSFONIO COMO INTERMEDIARIOS REACTIVOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA..... | 22 |
| a) Preparación de Cloruros de Ácido | 22 |
| b) Preparación de Azidas de Acilo | 23 |
| c) Esterificación | 23 |
| d) Preparación de Amidas y Péptidos..... | 24 |
| e) Deshidrataciones | 25 |
| f) Preparación de Cloruros de Amino fosfonio, Iminofosforanos y Sales de Iminio..... | 26 |
| g) Halogenación de Compuestos que Contienen el Grupo Funcional -C(O)NH-..... | 27 |
| h) Formación de Sales de Alcoxifosfonio | 28 |
| OBJETIVOS | 29 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 29 |
| OBJETIVOS PARTICULARES..... | 29 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 30 |
| CONCLUSIONES | 43 |
| PARTE EXPERIMENTAL..... | 44 |
| BIBLIOGRAFÍA GENERAL..... | 55 |
| REFERENCIAS..... | 55 |
| ANEXOS..... | 62 |

ABREVIATURAS

| | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Bu | Butilo | m/z | Relación masa carga |
| <i>n</i>-Bu₄NBr | Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio | NBS | <i>N</i> -Bromosuccinimida |
| ·c | Señal cuadruple | <i>p</i>-NBSA | <i>p</i> -Nitrobenzensulfonil azida |
| ·d | Señal doble | NCS | <i>N</i> -Clorosuccinimida |
| DBU | 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-7-undeceno | Ph | Fenilo |
| DCC | Diciclohexilcarbodiimida | P(CH₃)₃ | Trimetilfosfina |
| DEAD | Azodicarboxilato de dietilo | PPh₃ | Trifenilfosfina |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina | ppm | Partes por millón |
| DMSO | Sulfóxido de dimetilo | ¹³C RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono |
| EM | Espectrometría de masas | ¹H RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno |
| Et | Etilo | ³¹P RMN | Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo |
| Et₃N | Trietilamina | ·s | Señal simple |
| Et₂O | Éter dietílico | S_N2 | Sustitución Nucleofílica Bimolecular |
| ·g | Gramos | ·t | Señal triple |
| ·h | Horas | THF | Tetrahidrofurano |
| IR | Espectroscopia de infrarrojo | Ts | Tosilo |
| LDA | Litio diisopropilamida | TsN₃ | Tosil azida |
| ·m | Señal múltiple | δ | Desplazamiento químico |
| M⁺ | Ion molecular | ε | Constante dieléctrica |
| mL | Mililitros | μ_d [D] | Momento dipolar |
| mm | Milímetros | | |
| mmol | Milimoles | | |
| MsCl | Cloruro de Mesilo | | |

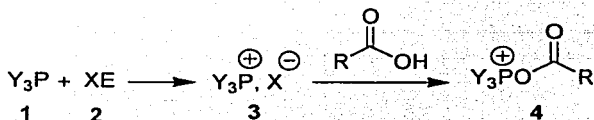
RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una metodología para convertir ácidos carboxílicos en α -diazocetonas. Se describen las características generales del procedimiento sintético y sus ventajas. Se demostró por medio de experimentos de resonancia magnética nuclear (^{31}P y ^{13}C) la existencia de una sal de aciloxifosfonio como intermediario reactivo, en base a lo cual se propone un mecanismo de reacción razonable que involucra dicha especie. El método puede ser utilizado para una amplia variedad de sustratos, incluyendo ácidos aromáticos y alifáticos.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde que Curtius^{1a},^{1b} y Büchner^{1c} empezaron sus estudios con el diazoacetato de etilo, la síntesis orgánica moderna continúa beneficiándose de la gran versatilidad de los compuestos diazocarbonílicos en reacciones tales como la ciclopropanación, inserción X-H, trasposición de Wolff, sustitución y cicloadición aromática, entre muchas otras.² Por tal razón es conveniente disponer de metodologías que sean sencillas y generales para la obtención de compuestos diazocarbonílicos.

Desde 1950 hasta la fecha, se han empleado fosfanos **1** (trifenilfosfano, tris(dimetilamino)fosfano) en combinación con electrófilos **2** que actúan como agentes oxidantes (halógenos, halogenuros de alquilo, tetrahalogenuros de carbono, N-haloamidas, N-haloaminas y azodicarboxilato de dietilo (DEAD)), para formar sales de fosfonio **3** las cuales se pueden atrapar con un ácido carboxílico para formar el aciloxifosfonio **4** que es una especie química muy versátil y que se aprovecha para la halogenación, para la deshidratación y para formar compuestos con enlaces P-N.³



Esquema 1

Los compuestos de aciloxifosfonio experimentan un desplazamiento nucleofílico, intra o intermolecular al adicionar al medio de reacción diversos nucleófilos, que en el presente trabajo es el grupo diazo, en donde se discute la formación del intermediario aciloxifosfonio y el efecto del disolvente en la reacción.

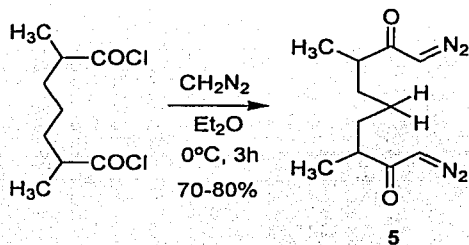
ANTECEDENTES

I. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α -DIAZOCARBONÍLICOS

1. ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS

a) Acilación de Cloruros de Ácido

La síntesis de Arndt-Eistert para la preparación de diazocetonas implica la adición de un cloruro de acilo a una solución etérea de diazometano⁴ (de 1 a 2 equivalentes en exceso) a una temperatura igual o menor que 0°C. Muchos intermediarios sintéticos que contienen el grupo funcional de la diazocetona han sido sintetizados de esta manera. Por ejemplo, la diazocetona **5** ha sido preparada por esta ruta (esquema 2).⁵



Esquema 2

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

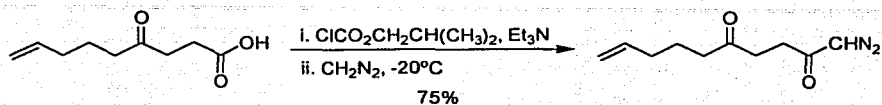
Pettit y Nelson⁸ diseñaron un aparato para la preparación de diazocetonas en el cual el ácido carboxílico se trata primero con cloruro de oxalilo en presencia de trietilamina y

cantidades catalíticas de dimetilformamida para formar el cloruro de acilo, que posteriormente se agrega a una solución etérea de diazometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para formar la diazocetona.

b) Acilación con Anhídridos

Los anhídridos son también un agente apropiado para la acilación de diazometano.⁹ Uno de los procedimientos informados implica el tratamiento de ácidos carboxílicos con diciclohexilcarbodiimida (DCC) para formar el anhídrido, y entonces se permite al anhídrido reaccionar con una solución etérea de diazometano,¹⁰ la desventaja de usar un anhídrido simétrico en la formación de diazocetonas es que sólo la mitad del componente carboxílico es convertido en la diazocetona, los anhídridos cíclicos producen mono-diazocetonas,¹¹ en algunos casos, la formación de diazocetonas mediante la reacción de anhídridos asimétricos con diazometano es posible, el diazoacetaldehído ha sido sintetizado por medio de la acilación de diazometano con anhídrido acético fórmico.¹²

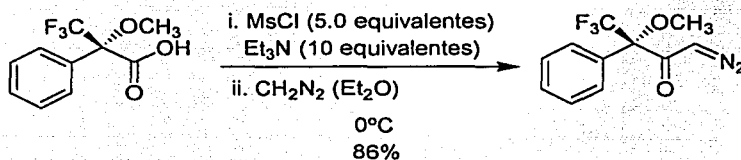
Se puede preparar diazocetonas *in situ* por medio de anhídridos carbónicos mixtos, la reacción de ácidos carboxílicos con cloroformiatos da la formación de los anhídridos carbónicos-carboxílicos, que posteriormente se hacen tratar con una solución etérea de diazometano para la generación de la diazocetona,¹³ el cloroformiato de metilo y el cloroformiato de etilo son los que se usan comunmente, pero muchos investigadores prefieren usar el cloroformiato de isobutilo. El hecho de que uno de los grupos carbonilos en el intermediario activado este flanqueado por dos átomos de oxígeno, hace que disminuya su reactividad, con el propósito de que el ataque del diazometano sea directo al carbonilo del componente carboxílico original; se emplean bajas temperaturas y tiempos de activación cortos, para minimizar reacciones colaterales que bajen el rendimiento de la diazocetona. La preparación de la 1-diazo-9-decen-2,5-diona fue sintetizada por este mecanismo (esquema3);¹⁴ esta ruta también ha sido utilizada para preparar α -diazocetonas monoquirales de aminoácidos N-protectidos y dipéptidos.¹⁵



Esquema 3

c) Acilación con Mesilatos de Acilo

Nicolaou¹⁶ y colaboradores crearon una nueva metodología para la síntesis de α -diazocetonas estereoquímicamente impedidas por medio de mesilatos de acilo. Un ácido carboxílico se trata con cloruro de mesilo, formando el mesilato de acilo, para después agregar una solución etérea de diazometano y formar la diazocetona. La 1-diazo-4,4,4-trifluoro-3-metoxi-3-fenil-2-butanona fue preparada por este método (esquema 4).¹⁶



Esquema 4

d) Otros Métodos de Acilación

Entre otras alternativas para preparar diazocetonas que involucran la activación de ácidos carboxílicos antes del tratamiento con diazometano están la formación de acil imidazol y varios ésteres activos,¹⁷ sin embargo ninguna de estas técnicas es tan comúnmente usada como los anteriores métodos mencionados.

e) Acilación de Diazoalcanos Mayores

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

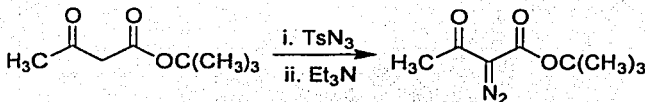
2. REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO

El concepto de transferencia de grupo diazo fue introducido por Dimroth²⁰ en 1910 y después investigado en gran detalle por un gran número de científicos.²¹ Ahora es conocido como un método general para la preparación de compuestos diazo gracias a los estudios extensivos hechos por Regitz y sus colaboradores.²² Con esta técnica podemos sintetizar tanto α -diazocetonas cíclicas como no cíclicas, en un amplio sentido, la transferencia de grupo diazo se refiere al traspaso de un grupo diazo de un donador a un aceptor, y éste último tiene que ser un derivado de ácido o una cetona para obtener el α -diazocarbonílico como producto. El donador del grupo diazo es invariablemente una sulfonil azida.²³

a) Reacción de Transferencia de Grupo Diazo Tradicional

La transferencia de un grupo diazo a la posición α -metileno de un compuesto carbonílico requiere la presencia de una base lo suficientemente fuerte para desprotonar el sustrato. En base a su acidez los sustratos pueden ser divididos en dos categorías: aquellos en el cual la posición α -metileno es lo suficientemente reactiva en presencia de la especie que transfiere al grupo diazo, y aquellos que requieren de una activación previa para asegurar la transferencia del grupo diazo.²⁴ Es de gran importancia mencionar que en la primera categoría están ésteres malónicos, β -cetoésteres, β -cetoamidas y β -dicetonas, que se

convierten con facilidad en 2-diazo-1,3-dicarbonílicos por contacto directo con tosil azida en acetonitrilo o etanol y con trietilamina como base.²⁵ Un ejemplo del uso de esta técnica es la preparación del diazoacetato de terbutilo mediante acetoacetato de terbutilo con tosil azida como agente de transferencia de grupo diazo y trietilamina como base (ver la esquema 5).²⁶

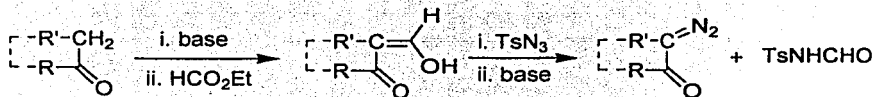


Esquema 5

b) Desformilación y Transferencia de Grupo Diazo, y Modificaciones Similares

Mientras que la reacción de transferencia de grupo diazo trabaja bien para casos donde el sitio activado es flanqueado por dos carbonilos, el procedimiento usualmente fracasa cuando el metileno es activado por un sólo carbonilo. En estos casos, con compuestos que contienen un sólo grupo carbonilo, se obtienen mejores resultados cuando antes de que se transfiera el grupo diazo, la especie sea activada con la formación de un acil aldehído, esta técnica, que es conocida como desformilación y transferencia de grupo diazo o procedimiento de Regitz, ha encontrado muchas aplicaciones desde que se introdujo en 1967.²² El mecanismo involucra una condensación de tipo Claisen entre la cetona y el formiato de etilo con el propósito de introducir un grupo formilo, que subsecuentemente se libera como sulfonamida cuando se pone en contacto con el agente de transferencia de grupo diazo, se puede emplear como intermediario activador la sal de un metal o un grupo formilo neutro (ver esquema 6); dependiendo de los sustituyentes R y R' podemos obtener una gran variedad de diazocetonas cíclicas y no cíclicas mediante este método.²⁷ En muchos casos el aislamiento del intermediario formilado en el primer paso de reacción no

es necesario, y de hecho esta técnica es adaptada a un sólo paso de reacción. Los diazoésteres también pueden ser sintetizados por medio de esta metodología.²⁸



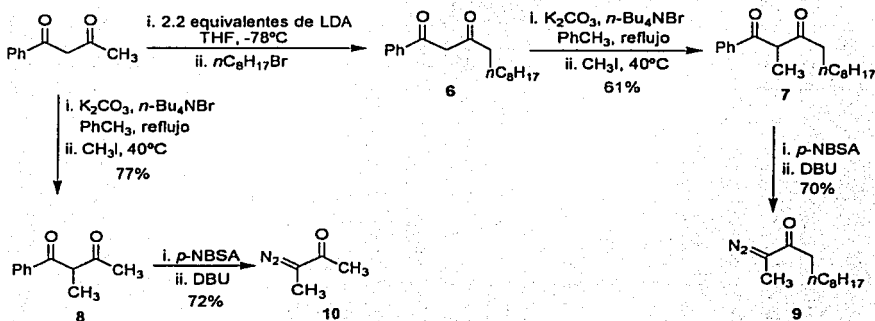
Esquema 6

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

Danheiser y colaboradores³⁰ encontraron que en algunos casos la preparación de α -diazocetonas producidas por el método de desformilación y transferencia de grupo diazo daban bajos rendimientos; particularmente los problemas se presentaban cuando se exponían sustratos sensibles (como las α , β -enonas) a las severas condiciones requeridas para la condensación de tipo Claisen. Utilizando una estrategia similar a la de Doyle, en la cual el grupo trifluoroacetilo fue empleado como un activador, Danheiser encontró una mejoría en la eficiencia de la transferencia del grupo diazo para la preparación de diazocetonas. Este procedimiento es de gran valor para la síntesis α , β -enonas. Muchos ejemplos de diazocetonas^{30, 31} y diazoésteres³² han sido preparados por esta ruta. Otra ventaja que tiene esta metodología es que proporciona un regio control cuando se transfiere el grupo diazo a cetonas asimétricas.³²

Hay otras modificaciones al procedimiento de desformilación que han provisto de ser sintéticamente útiles para la preparación de diazocetonas y diazoésteres. Estas rutas implican la activación de la cetona por medio de benzoilación³³ y por acilación con oxalato de dietilo.³⁴ Taber y colaboradores³⁵ han desarrollado un nuevo método para la preparación regioselectiva de α -diazocetonas usando benzoilacetona como material de partida, el procedimiento reportado involucra la formación de una cetona asimétrica α -

benzoilada seguida de una desbenzoilación por la transferencia del grupo diazo (esquema 7), la benzoilacetona es γ -alquilada para preparar la dicetona 6, el cual es α -alquilado para formar la dicetona asimétrica 7; la transferencia del grupo diazo a las dicetonas 7 y 8 con *p*-NBSA en presencia de DBU dan las α -diazocetonas 9 y 10 respectivamente.



Esquema 7

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

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

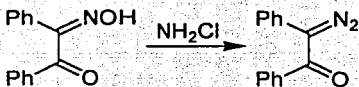
Existen algunas especies con el grupo funcional de la cetona que son inertes a la reacción tradicional de desformilación y transferencia de grupo diazo. Norbeck y Kramer³⁹ han empleado un protocolo que funciona para preparar diazocetonas cuando el método de

desformilación ha fracasado, que consiste en activar el grupo metileno de la molécula formando una enaminoacetona por medio del calentamiento a 60°C de la cetona con *N,N*-dimetilformamida y dimetilamino acetal por 15 min; la transferencia del grupo diazo es llevada a cabo con trifluoro-metano sulfonyl azida en 1,2-dicloroetano a 60°C, y así formar la diazocetona.

3. OTROS MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

a) Reacción de Foster

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



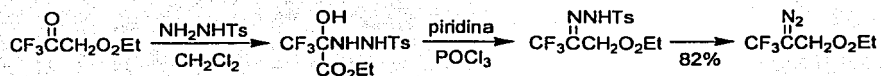
Esquema 8

b) Deshidrogenación de Hidrazonas

Aunque la deshidrogenación de hidrazonas es el método más viejo para la preparación de compuestos diazocarbonílicos, ahora en nuestros días no es comúnmente usado debido a las limitaciones de regioselectividad que requieren las hidrazonas. Varios agentes oxidantes han sido usados para convertir hidrazonas en las correspondientes diazocetonas,⁴² además, Holton y Shechter⁴³ han declarado que el tetracetato de plomo en condiciones básicas es un excelente agente para la preparación de compuestos diazo sensibles, a partir de la oxidación de hidrazonas.

c) La Reacción de desproporción de Bamford-Stevens de Tosilhidrazonas

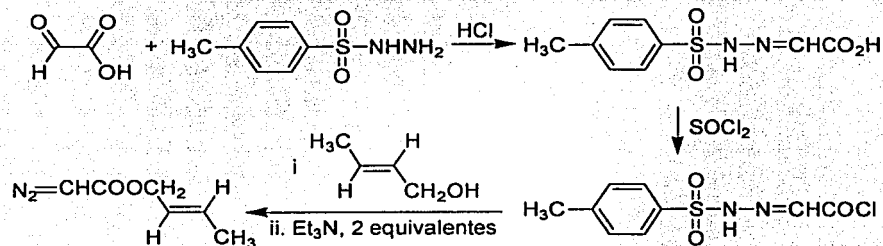
La reacción de Bamford-Stevens⁴⁴ es muy similar a la deshidrogenación de hidrazonas, monohidrazonas de compuestos dicarbonílicos reaccionan con una base a temperatura ambiente para dar compuestos diazocarbonílicos,⁴⁵ la reacción es un buen método para preparar diazocetonas cíclicas,⁴⁶ Shechter y colaboradores⁴⁷ han mostrado que la reacción de Bamford-Stevens puede ser llevada a cabo por el método de pirolisis a vacío, Shi y Xu⁴⁸ encontraron un procedimiento de un sólo paso para efectuar la reacción de Bamford-Stevens, el cual involucra el tratamiento de trifluoropiruvato de etilo y tosilhidrazida en diclorometano con piridina y oxiclورو de fósforo para dar 3-trifluoro-2-diazopropionato en 82% de rendimiento (esquema 8 a).



Esquema 8 a

House⁴⁹ desarrolló un procedimiento para la preparación de α -diazooésteres que no se pudieron preparar por el método de diazotización (esquema 9). El ácido glioxílico se convierte en su tosilhidrazona, el cual se trata con cloruro de tionilo para formar el cloruro de acilo. Éste se combina con un alcohol para producir el éster de la hidrazona y el proceso se completa con la desproporción de la tosilhidrazona por medio de 2 equivalentes de trietilamina; el método de House se utiliza para la síntesis de diversos diazooésteres,⁵⁰ sin embargo, se ha reportado que sulfínatos contaminan el producto, por lo que Corey y Myers⁵¹ hicieron una modificación en el cual un equivalente de trietilamina fue remplazado por una base más débil, *N,N*-dimetilnilina, con dicha modificación ocurre una mejora substancial en el rendimiento y evita la formación de subproductos indeseados, varios diazooésteres se han sintetizado de esta manera;⁵² Nakanishi y colaboradores⁵³ desarrollaron el ácido glioxílico 2,4,6-triisopropilfenilsulfonilhidrazona para remplazar al ácido

glioxílico tosilhidrazona en el protocolo de House, este reactivo es muy estable y puede ser almacenado a temperatura ambiente por años.

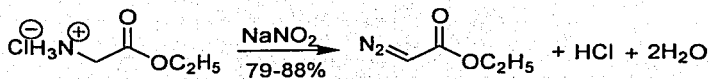


Esquema 9

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

d) Diazotización de Aminas

La diazotización permanece como el método más adecuado para la producción de diazoacetato de etilo a partir del etil éster de la glicina (esquema 10),^{1,58} también es posible utilizar este método para otros aminoácidos como alanina, fenilalanina, metionina y lisina,⁵⁹ aunque la diazotización puede ser efectuada con nitrito de sodio en ácido acuoso, se prefiere usar nitrito de isoamilo; los diazoésteres preparados por tal procedimiento han sido intermediarios en la síntesis de α -cetoésteres⁶⁰ y antibióticos⁶¹. Challis y Latif⁶² han descrito la síntesis de diazopéptidos por diazotización aprotica con tetróxido de dinitrógeno a -40°C .



Esquema 10

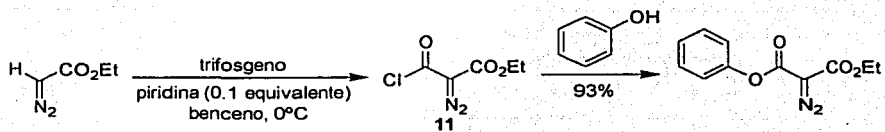
4. MODIFICACIONES QUÍMICAS DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

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

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

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

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



Esquema 11

Otro aspecto importante de la síntesis de compuestos diazocarbonílicos que recibe una gran atención gracias al trabajo de Regitz⁷¹ es la modificación química al carbono que soporta al grupo diazo, pero con retención del grupo diazo; de manera general el método consiste en la sustitución del átomo de hidrógeno que está unido al carbono que contiene al grupo diazo por un agente electrófilo, la halogenación, la metalación, la nitración y la alquilación son posibles, lo que conduce a nuevos compuestos diazocarbonílicos sustituidos. Regitz resumió estas reacciones en 1985.⁷⁰

II. LAS SALES DE ACILOXIFOSFONIO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

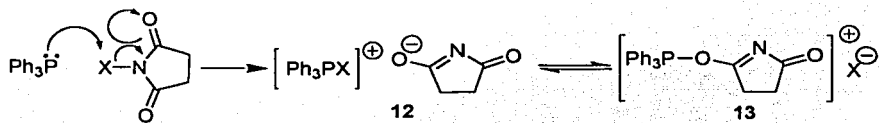
Las sales de aciloxifosfonio son especies químicamente muy reactivas que se forman al tratar un fosfano con un agente oxidante y un ácido carboxílico. Cuando se utiliza como sustrato un alcohol en lugar de un ácido carboxílico se forma la sal de alcoxifosfonio, que en general tiene un comportamiento similar a la sal de aciloxifosfonio; existe una amplia variedad de agentes oxidantes, entre los más usados se encuentran los tetrahalogenuros de carbono, las *N*-halosuccinimidas, los halógenos moleculares y el azodicarboxilato de dietilo (DEAD).

En esta sección se detalla el mecanismo de reacción del sistema trifenilfosfina, *N*-halosuccinimidas y ácidos carboxílicos y se verán los usos sintéticos de las sales de aciloxifosfonio.

1. ASPECTOS GENERALES Y MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO

Para efectos del presente trabajo, se analizará solamente el mecanismo de reacción cuando se emplea un fosfano y una *N*-halosuccinimida, pero se puede aplicar sin ningún problema cuando se emplean otros agentes oxidantes.

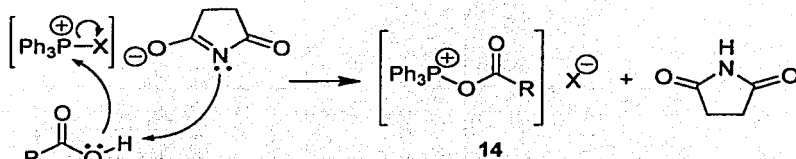
Froyen⁷² ha propuesto que la reacción se inicia por un ataque nucleofílico del fosfano al halógeno de la *N*-halosuccinimida, para formar los intermediarios 12 y 13 (esquema 12).



Esquema 12

El mecanismo de reacción de tres componentes trifenilfosfina/*N*-halosuccinimida/ácido carboxílico, se interpreta como se muestra en la esquema 13 y se aplica a otros sistemas

con otros sustratos; la especie 12 (ver esquema 12), reacciona con el ácido carboxílico para dar la sal de aciloxifosfonio 14, mientras que el contraion extremadamente nucleofílico reacciona con el protón para dar succinimida (o cloroformo si se utiliza CCl_4 en lugar de *N*-halosuccinimidas).



Esquema 13

En todas las reacciones donde las especies 12 y 13 se hacen reaccionar con un sustrato que tiene un protón activo, se aconseja poner cantidades equimolares de trifenilfosfina y *N*-halosuccinimida, pues estudios realizados por Appel,⁷³ en donde se utilizaron PPh_3 y CCl_4 , revelan que excesos de PPh_3 presentan reacciones colaterales que perjudican el rendimiento de los intermediarios y del producto final, otro aspecto que recomienda Appel⁷³ es hacer reaccionar *N*-halosuccinimida sólo en presencia del sustrato, lo cual se realiza al agregar la *N*-halosuccinimida a una solución premezclada de trifenilfosfina y el sustrato.

2. APLICACIONES DE LAS SALES DE ACILOXIFOSFONIO COMO INTERMEDIARIOS REACTIVOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

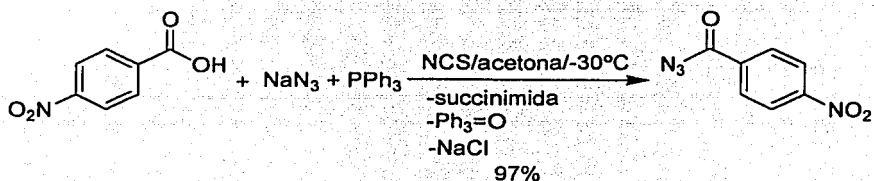
a) Preparación de Cloruros de Ácido

Los ácidos carboxílicos se convierten fácilmente en cloruros de ácido por medio del calentamiento del ácido carboxílico con el sistema $\text{Ph}_3\text{P}/N$ -halosuccinimida por unos cuantos minutos.⁷⁴ Los subproductos de esta reacción son invariablemente succinimida y

óxido de trifenilfosfina, esta síntesis es especialmente ventajosa en el caso de sustancias que son sensibles a condiciones ácidas, ya que el medio de reacción es neutro en contraste con los métodos usuales para preparar cloruros de ácido por medio de cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo o fosgeno; de la misma forma, utilizando CCl_4 en lugar de *N*-halosuccinimidas obtenemos cloruros de ácido y como subproductos cloroformo y óxido de trifenilfosfina.⁷⁵ Utilizando un sistema tris-(dimetilamino)-fosfina/ CCl_4 /ácido carboxílico, se prepararon anhídridos de ácido en lugar de halogenuros de ácido.⁷⁶ Esto se debe a la gran estabilidad de la sal de aciloxifosfonio formada por este sistema.

b) Preparación de Azidas de Acilo

Froyen⁷⁷ hizo reaccionar varios ácidos carboxílicos con una mezcla de *N*-clorosuccinimida, trifenilfosfina y azida de sodio a -30°C para formar azidas de acilo en altos rendimientos (esquema 14).



Esquema 14

c) Esterificación

La formación de ésteres utilizando una mezcla $\text{Ph}_3\text{P-NBS}$ como agente acoplante, ha sido investigada para la esterificación de diversos alcoholes con ácidos carboxílicos alifáticos y

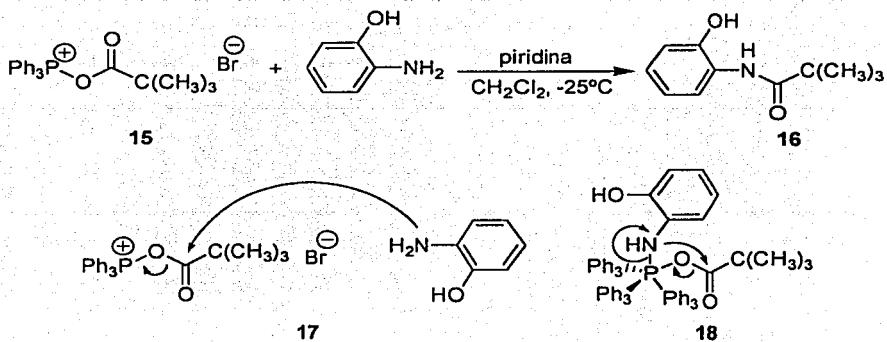
aromáticos,⁷⁸ buenos rendimientos se obtienen sólo cuando el alcohol se agrega como último componente a la pre-reacción del sistema $\text{Ph}_3\text{P-NBS-ácido carboxílico}$, la especie intermediaria que es la sal de aciloxifosfonio, puede ser atacada por el alcohol ya sea por el átomo de fósforo o sobre el carbono del carbonilo, entre más fuerte sea el ácido carboxílico, se favorece más la formación del éster; por otro lado, se han preparado ésteres por medio de $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4$ con muy buenos rendimientos, aunque los tiempos de reacción son mayores.⁷⁹

Palumbo y colaboradores⁸⁰ reportaron un agente acoplante formado por un complejo de poliestireno-difenilfosfina y halógenos moleculares, que funciona muy bien en la esterificación de ácidos carboxílicos, la principal ventaja de este procedimiento es la facilidad con que se aísla al éster, únicamente filtrando y evaporando el disolvente, sin la necesidad de tener que separar el óxido de la trifenilfosfina.

Ohmori y colaboradores⁸¹ utilizan una celda electroquímica para oxidar $\text{Ph}_3\text{P-ácido carboxílico}$ y así obtener el ion aciloxifosfonio, dicho procedimiento consiste en pasar una corriente eléctrica en una celda individual a la trifenilfosfina y el ácido carboxílico en diclorometano, donde se genera el ion aciloxifosfonio utilizando el perclorato de 2,6-lutidinio, el cual se convierte a ésteres agregando un alcohol y trietilamina.

d) Preparación de Amidas y Péptidos

Las amidas se obtienen con altos rendimientos por condensación de un ácido carboxílico y una amina con un sistema $\text{Ph}_3\text{P-NCS}$.⁸² Froyen estudió la reacción entre la sal de aciloxifosfonio **15** con aminofenoles y encontró una ruta general para la acilación selectiva del grupo amino.⁸³ La formación de amidas **16** en el paso final de la reacción puede proceder a través del ataque directo del nucleófilo de la amina al carbono del carbonilo **17**, o por medio de la especie pentacoordinada **18** (esquema 15); también se pueden obtener amidas mediante la mezcla $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4$.⁸⁴



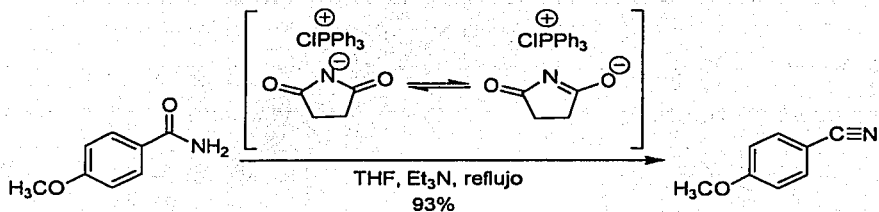
Esquema 15

La técnica de esterificación de Ohmori y colaboradores⁸¹ también se ha utilizado en la preparación amidas, agregando una amina y trietilamina al ion aciloxifosfonio, obteniéndose amidas en buenos rendimientos.

En una reacción análoga a la formación de amidas, aminoácidos *N*-protegidos y amino ésteres pueden ser convertidos a péptidos,⁸⁵ una gran ventaja que se observa es que la racemización ocurre sólo en muy pocos casos, y está puede ser evitada con la adición de 1-hidroxibenzotriazol.⁸⁶

c) Deshidrataciones

La capacidad de los sistemas $\text{Ph}_3\text{P-NCS}^{87}$ y $\text{Ph}_3\text{P-CCl}_4^{88}$ para quitar agua fue descubierta durante las investigaciones de las reacciones de estos sistemas con amidas. En presencia de bases como trietilamina o piridina, los nitrilos se forman de acuerdo con el esquema 16,⁸⁷ esta síntesis de nitrilos es adecuada para amidas alifáticas y aromáticas que no pueden ser accesibles por los procedimientos convencionales de deshidratación.⁸⁹



Esquema 16

La eliminación de agua en formamidas *N*-sustituidas se lleva a cabo con $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CCl}_4$ para producir isocianuros en buenos rendimientos,⁹⁰ sin embargo esta ruta ha sido probada en muy pocos ejemplos; la síntesis de carbodiimidas a partir de ureas *N,N'*-disustituidas procede exitosamente,⁹¹ por otro lado, la deshidratación de amidas primarias α -disustituidas por medio de $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CCl}_4$ dan ceteniminas en altos rendimientos.⁹²

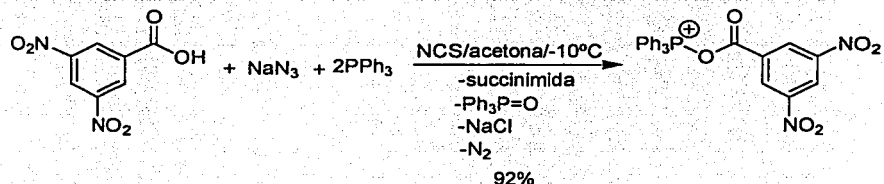
f) Preparación de Cloruros de Aminofosfonio, Iminofosforanos y Sales de Iminio

La acción de complejos formados por fosfanos terciarios y CCl_4 sobre amoniaco y sus derivados se parece a la reacción con ácidos carboxílicos o alcoholes en el primer paso del mecanismo de reacción; pero en contraste con las sales de aciloxifosfonio o alcoxifosfonio, los cloruros de aminofosfonio no presentan ataque nucleofílico de su contraion, y por lo tanto este procedimiento es particularmente adecuado para la formación de compuestos con enlace P-N.

Los cloruros de aminofosfonio se obtienen mediante el tratamiento de amoniaco, aminas primarias o aminas secundarias, con fosfanos terciarios y CCl_4 ; los cloruros de aminofosfonio pueden ser desprotonados con bases adecuadas para formar iminofosforanos,⁹³ dicho método se ha utilizado para la fosforilación de amino azúcares.⁹⁴

Froyen⁷⁷ preparó iminofosforanos a partir de ácidos carboxílicos, trifenílfosfina en exceso (2 equivalentes), azida de sodio y NCS (esquema 17); es necesario agregar 2

equivalentes de trifenilfosfina, ya que si sólo se agrega 1 equivalente se forma como producto la azida de acilo.



Esquema 17

La formilación de indoles se lleva a cabo por medio de sales de iminio,⁸⁷ en donde una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y 3 equivalentes de Ph₃P-NCS en THF se calentó a reflujo por 1 hora para dar la sal de iminio, seguido por la adición del indol para dar 3-indolcarbaldehído, este resultado demuestra que la reacción de amidas terciarias con Ph₃P-NCS da la correspondiente sal de iminio.

g) Halogenación de Compuestos que Contienen el Grupo Funcional -C(O)NH-

Sugimoto⁸⁷ presentó los resultados de la bromación y cloración de la 2-quinolinona por medio de trifenilfosfina y NBS o NCS a reflujo, para obtener 2-bromoquinolina o 2-cloroquinolina.

La acción de Ph₃P-CCl₄ sobre ureas *N,N,N'*-trisustituidas da cloroformamidas en buenos rendimientos,⁹⁵ las suaves condiciones de reacción permite la síntesis de compuestos que no se han podido obtener por los métodos usuales, por ejemplo, cloroformamidas que tienen uno o dos grupos arilos en el átomo de nitrógeno. Cloroformamidas alifáticas⁹⁶ y cloroformamidas provenientes de bis-ureas tri-*N*-sustituidas,⁹⁷ también pueden ser preparadas por este procedimiento, en todos los compuestos donde se encuentra el grupo funcional -C(O)NH-, la fosforilación ocurre en el

átomo de oxígeno, entonces, la sal *O*-fosforilada se descompone en óxido de trifenilfosfina, cloroformo y la cloroformamida.

Los halogenuros de imidoilo, que son importantes materiales de partida para la síntesis de amidinas e imino-éteres, se obtienen de amidas *N*-sustituidas (esquema 18),⁹⁸ otro método para preparar haluros de imidoilo por medio de $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CCl}_4$ es la reacción con cetoximas aromáticas o alifáticas,⁹⁹ dicha reacción procede por la formación del compuesto *N*-clorado o por medio de la trasposición de Beckmann de la cetoxima *O*-fosforilada.



Esquema 18

Ya que la mayoría de los cloruros de imidoilo son muy sensibles a la hidrólisis, se recomienda no aislar el producto y utilizar el crudo de reacción tal cual para subsecuentes pasos de síntesis; tanto la cromatografía en columna, como la destilación a alto vacío descomponen el producto liberando cloruro de hidrógeno.¹⁰⁰

h) Formación de Sales de Alcoxfosfonio

La reacción entre fosfinas terciarias y *N*-halosuccinimidas¹⁰¹ (o CCl_4)¹⁰² con alcoholes produce la sal de alcoxfosfonio y succinimida (o cloroformo si se utiliza CCl_4). Con la sal de alcoxfosfonio se pueden preparar halogenuros de alquilo,^{101,102} azidas de alquilo,^{103,104} nitrilos,¹⁰⁵ iodinación,¹⁰⁶ y deshidratación.¹⁰⁷

Aunque ya se ha visto la gran versatilidad de las sales de fosfonio, no se ha explotado totalmente su enorme potencial dentro del área de síntesis orgánica, de hecho, faltan evidencias experimentales que comprueben la presencia de estos intermediarios reactivos, por tal motivo nos hemos propuesto estudiar con detalle como ocurren tales procesos y aprovecharlos en la síntesis de α -diazocetonas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

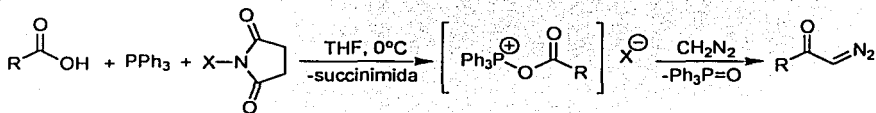
El objetivo principal de este trabajo consiste en desarrollar una nueva metodología para obtener α -diazocetonas de forma fácil y eficiente, tomando como materiales de partida ácidos carboxílicos a través del uso de sales de aciloxifosfonio.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las condiciones experimentales óptimas que lleven a la síntesis de las α -diazocetonas.
- Verificar el mecanismo de reacción que ocurre entre el ácido carboxílico, la trifenilfosfina, la *N*-bromosuccinimida a través de experimentos de RMN y explicar la formación de los productos finales.
- Comprobar la existencia de la sal de aciloxifosfonio como la especie reactiva en estas reacciones.
- Sintetizar una variedad de α -diazocetonas, incluyendo diazocetonas aromáticas y alifáticas.
- Purificar y caracterizar las α -diazocetonas preparadas por medio de técnicas espectroscópicas como IR, EM, ^1H RMN y ^{13}C RMN.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base a los objetivos propuestos, se estudió a detalle el proceso para convertir ácidos carboxílicos en ésteres^{7h} y amidas^{82,83} utilizando sales de aciloxifosfonio el cual se presentó en paginas anteriores. Se decidió realizar las modificaciones necesarias a dichos procedimientos para obtener α -diazocetonas a partir de ácidos carboxílicos en un paso de reacción, tal como se ilustra en el esquema 19.



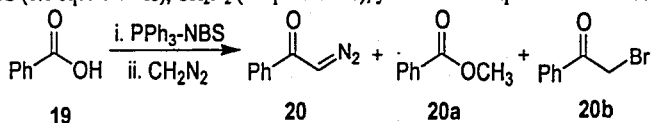
Esquema 19

Inicialmente se utilizó el ácido benzoico como modelo de ácido carboxílico debido a su disponibilidad en el laboratorio así como su fácil manejo ya que es un sólido de punto de fusión de 122.6°C, haciendo las variaciones pertinentes en parámetros como el disolvente, o el agente oxidante.

Entonces, la conversión del ácido benzoico (19) a 2-diazo-1-feniletanona (20), usando trifenilfosfina (PPh₃) y *N*-bromosuccinimida (NBS), fue seleccionada para determinar el disolvente y la temperatura ideales para llevar a cabo la reacción (Tabla 1). Así, el tratamiento de 19 con 1 equivalente molar de PPh₃, 1 equivalente molar de NBS y 5 equivalentes de diazometano en acetonitrilo a 0°C, dio la diazocetona 20 en un rendimiento del 51% (Tabla 1, experimento 1). Cuando se utilizó tolueno como ejemplo típico de un disolvente de baja polaridad el rendimiento de la reacción fue del 76% (Tabla 1, experimento 2), mientras que en disolventes más polares como diclorometano (Tabla 1, experimento 3) o tetrahidrofurano (Tabla 1, experimento 4) se obtuvieron los mejores rendimientos de reacción, 84% y 87% respectivamente. Se cree que el moderado rendimiento de la diazocetona 20 con acetonitrilo se debió al calentamiento del crudo de reacción al eliminar el disolvente, y sabiendo que hay compuestos diazocarbonílicos que

son sensibles a la temperatura, como el caso de la diazocetona **20**, se pudo haber afectado el rendimiento del experimento; por otra parte pequeñas cantidades de 2-bromo-1-feniletanona **20b** fueron aisladas como subproducto en estas reacciones (Tabla 1, experimentos 1 a 4). Bajando la temperatura de reacción a -20°C no se obtuvo el producto **20** (Tabla 1, experimento 5), y se aisló únicamente benzoato de metilo **20 a**.

Tabla 1. Estudio inicial de la formación de α -diazocetonas. Rendimientos de 20, 20 a y 20b utilizando 19 (1 equivalente), PPh_3 (1 equivalente), NBS (1.1 equivalentes), CH_2N_2 (5 equivalentes), y el disolvente que se indica en atmósfera de argón.



| Experimento | Disolvente | Temperatura (°C) | Rendimiento de 20 (%) | Rendimiento de 20 a (%) | Rendimiento de 20b (%) | Constante dieléctrica (ϵ) ^a | Momento dipolar μ [D] ^a | Temperatura de ebullición (°C) ^c |
|-------------|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|---|--|---|
| 1 | CH_3CN | 0 | 51 | - | Trazas ^d | 33.0 | 3.87 | 81.6 |
| 2 | Tolueno | 0 | 76 | - | Trazas ^d | 2.568 | 0.45 | 110.8 |
| 3 | CH_2Cl_2 | 0 | 84 | - | Trazas ^d | 9.08 | 1.60 ^{88a} | 40 |
| 4 | THF | 0 | 87 | - | 13 | 7.58 ^b | 1.75 ^b | 65 |
| 5 | THF | -20 | 0 | 86 | - | 7.58 ^b | 1.75 ^b | 65 |

[a] Propiedades calculadas a 20°C. Datos obtenidos de la referencia 108.

[b] Propiedad calculada a 25°C. Datos obtenidos de la referencia 108.

[c] Datos obtenidos de la referencia 109.

[d] Detectados por cromatografía en capa fina.

Posteriormente, el siguiente paso del proyecto fue escoger el fosfano y el agente oxidante adecuados, en donde se encontró que la combinación de PPh_3 y *N*-bromosuccinimida era la más efectiva para la síntesis de α -diazocetonas (Tabla 2), cabe hacer notar que la reacción con trimetilfosfina fue muy violenta y fracasó en la preparación de la diazocetona **20** (Tabla 2, experimento 5). Dicho resultado se explica por la alta reactividad que tienen las trialquilfosfinas, ya que se han reportado reacciones explosivas en presencia de tetracloruro de carbono.¹¹⁰ Los agentes halogenantes NBS y NCS mostraron las mejores condiciones para preparar diazocetonas (Tabla 2, experimentos 1 y 2), mientras que cuando se empleó tetracloruro de carbono se necesitó aumentar la temperatura para hacer reaccionar totalmente los materiales de partida, dando como resultado un rendimiento moderado (Tabla 2, experimento 4).

Se ha informado que el azodicarboxilato de dietilo (DEAD) es un excelente agente para la preparación de ésteres, amidas, azidas, etc.,¹¹¹ pero en la práctica, el DEAD generó la diazocetona **20** en un rendimiento del 53% (Tabla 2, experimento 3), y no se pudo mejorar o igualar los rendimientos que se obtuvieron en los casos de las combinaciones de PPh_3 -NBS y PPh_3 -NCS.

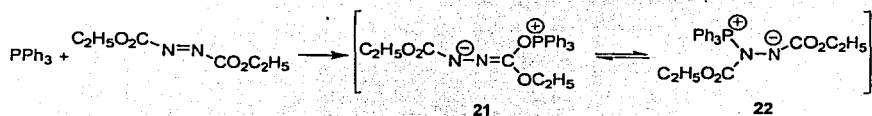
Tabla 2. Efecto del fosfano y del agente oxidante en la síntesis de **20**. Rendimiento de **20** utilizando **19** (1 equivalente), el fosfano que se indica (1 equivalente), el agente oxidante que se indica (1.1 equivalentes) y CH_2N_2 (5 equivalentes) en THF bajo atmósfera de argón.

$\text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{N}_2, \text{THF}]{\text{fosfano, agente oxidante}} \text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{N}_2$

19 **20**

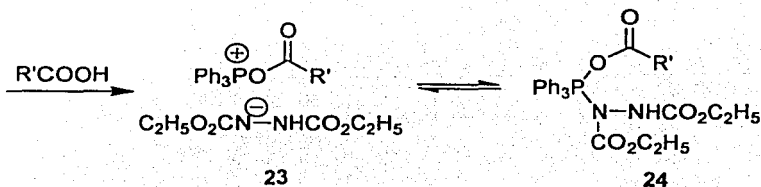
| Experimento | Agente oxidante | Fosfano | Temperatura (°C) | Rendimiento de 20 (%) |
|-------------|-----------------|---------------------------|------------------|------------------------------|
| 1 | NBS | PPh_3 | 0 | 87 |
| 2 | NCS | PPh_3 | 0 | 79 |
| 3 | DEAD | PPh_3 | 0 | 53 |
| 4 | CCl_4 | PPh_3 | 60 | 43 |
| 5 | NBS | $\text{P}(\text{CH}_3)_3$ | 0 | 0 |

La estructura del intermediario de la reacción inicial entre fósforo trivalente y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) depende de la naturaleza de los grupos sustituyentes que tiene el fósforo. En estudios previos con trifenilfosfina, las especies intermediarias 21¹¹² y 22¹¹³ han sido confirmadas por ³¹P RMN, donde el desplazamiento químico del fósforo está en 43 ppm. Estos intermediarios pueden estar en equilibrio dinámico, como se muestra en la esquema 20.

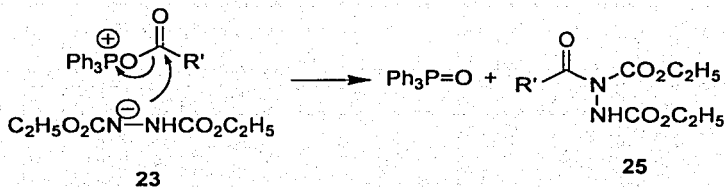


Esquema 20

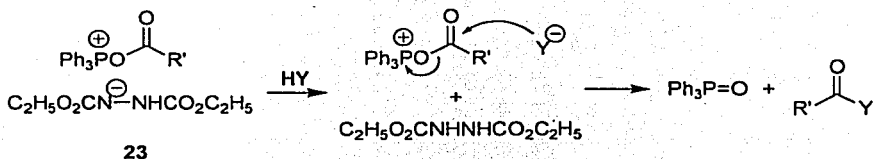
En presencia de un ácido carboxílico (R'COOH), el grupo R'COO del ácido se agrega al fósforo para formar un intermediario aciloxifosfonio 23 o un intermediario fosforano 24 (esquema 21); el primero parece ser más probable. En ausencia de otro nucleófilo, un desplazamiento ocurre para formar la especie 25 (esquema 22). De cualquier forma, en presencia de otro nucleófilo (HY) la sustitución nucleofílica toma lugar en el grupo R'CO del ácido (esquema 23).



Esquema 21



Esquema 22



Esquema 23

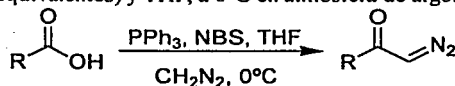
La sustitución nucleofílica mostrada en el esquema 23 generalmente procede por un mecanismo S_N2 con inversión de la configuración, aun con sustratos alílicos,¹¹⁴ o con sustratos que pueden experimentar participación de los grupos vecinos.¹¹⁵ Esta característica de la inversión de la configuración es una peculiaridad de esta reacción.

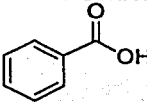
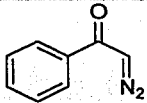
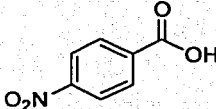
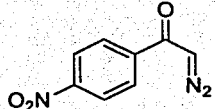
Por otra parte, utilizando las condiciones óptimas que se encontraron anteriormente se sintetizaron diversas diazocetonas de ácidos aromáticos (20, 26a,b,c, 27, 28a,b, 29, 30a,b,c, 31, 32, 33, 34), de ácidos alifáticos (35, 36, 37) y de aminoácidos *N*-protegidos (38) con el sistema de fosfano/agente oxidante PPh_3 -NBS, dando buenos rendimientos (Tabla 3). Salvo la excepción de la diazocetona derivada del ácido *m*-nitrobenzoico 26b (Tabla 3, experimento 3), las diazocetonas aromáticas con grupos sustituyentes electroattractores se produjeron en muy buenos rendimientos (Tabla 3, experimentos 2-5);

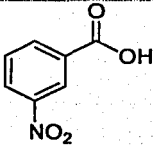
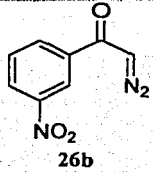
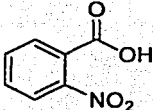
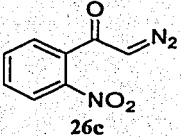
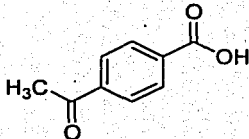
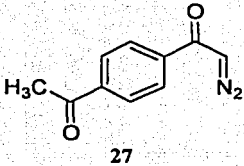
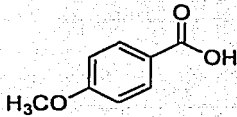
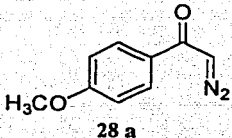
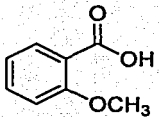
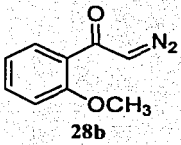
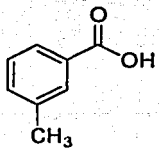
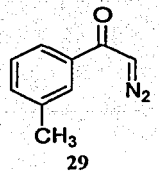
los ácidos con sustituyentes electrodonadores o halógenos dieron bajos rendimientos cuando se trataron con las condiciones establecidas (Tabla 3, experimentos 7-11), a excepción de los ácidos 4-metoxi-benzoico 28a y 4-cloro-benzoico 31 que dieron rendimientos de 75% y 89% respectivamente (Tabla 3, experimentos 6, 12). La acilación del diazometano con ácidos heteroaromáticos también fue posible (Tabla 3, experimentos 14, 15).

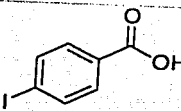
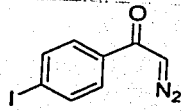
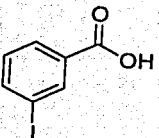
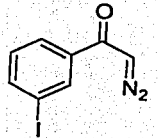
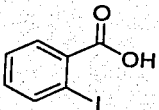
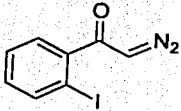
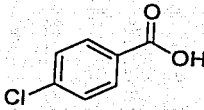
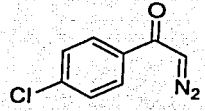
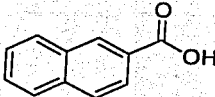
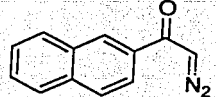
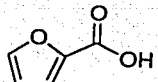
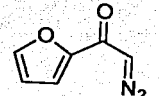
Por otra parte se prepararon diazoacetonas alifáticas 35, 36 y 37 en rendimientos de 44%, 47% y 94% respectivamente (Tabla 3, experimentos 16-18), la gran versatilidad de esta metodología se extiende a la acilación del diazometano con aminoácidos *N*-protegidos, éste es el caso de la obtención de la *N*-(3-diazo-2-oxopropil)-benzamida (38) a partir de ácido hipúrico (Tabla 3, experimento 19); ya que intentos anteriores por preparar esta diazoacetona por otros métodos ha fracasado, dando como producto la oxazolona.^{10(b)}

Tabla 3. Conversión de ácidos carboxílicos a α -diazocetonas utilizando el ácido que se indica (1 equivalente), PPh_3 (1 equivalente), NBS (1.1 equivalentes), CH_2N_2 (5 equivalentes) y THF, a 0°C en atmósfera de argón.



| Experimento | Ácido | Diazocetona | Rendimiento (%) |
|-------------|---|---|-----------------|
| 1 |  |  20 | 87 |
| 2 |  |  26 a | 98 |

| Experimento | Ácido | Diazocetona | Rendimiento (%) |
|-------------|---|---|-----------------|
| 3 |  |  26b | 53 |
| 4 |  |  26c | 99 |
| 5 |  |  27 | 97 |
| 6 |  |  28 a | 75 |
| 7 |  |  28b | 48 |
| 8 |  |  29 | 44 |

| Experimento | Ácido | Diazocetona | Rendimiento (%) |
|-------------|--|---|-----------------|
| 9 |  |  30 a | 63 |
| 10 |  |  30b | 53 |
| 11 |  |  30c | 65 |
| 12 |  |  31 | 89 |
| 13 |  |  32 | 77 |
| 14 |  |  33 | 53 |

| Experimento | Ácido | Diazocetona | Rendimiento (%) |
|-------------|-------|-------------|-----------------|
| 15 | | | 99 |
| 16 | | | 44 |
| 17 | | | 47 |
| 18 | | | 94 |
| 19 | | | 48 |

Como un experimento de control, y sólo para justificar el exceso de diazometano, se trató el ácido benzoico **19** con un equivalente de PPh_3 y 1.1 equivalentes de NBS, posteriormente se le agregó una disolución premezclada de diazometano (1 equivalente) y piridina (1 equivalente), la reacción dio una mezcla de varios productos detectados por cromatografía en capa fina, sin embargo no se detectó la diazocetona **20**. En otro experimento, se trató **19** (1 equivalente), PPh_3 (1 equivalente) y NBS (1.1 equivalentes) con un equivalente de diazometano por 18 horas a 0°C , el análisis por cromatografía en capa fina tampoco mostró el producto **20**, y sólo se observó una mezcla de benzoato de metilo **20 a**, 2-bromo-1-feniletanona y oxido de trifenilfosfina **20 b**.

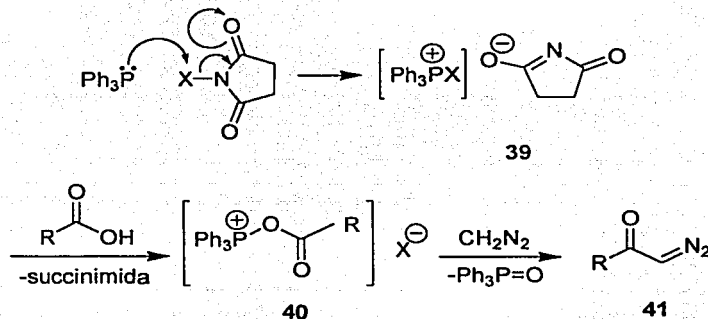
En un intento por explicar cómo se llevan a cabo esta clase de transformaciones se procedió a realizar experimentos que demuestren la existencia de la especie que tenga la función de intermediario reactivo en el proceso, ya que existen discrepancias serias en cual puede ser el intermediario clave de la reacción; por una parte se encuentra la propuesta hecha por Appel³ y Bestmann^{75(b)} quienes postularon que la especie reactiva es un halogenuro (bromuro o cloruro) de acilo el cual se forma por el ataque intramolecular del halogenuro a la sal de aciloxifosfonio generando óxido de trifenilfosfina, los autores, en especial Bestmann, se apoyan en el hecho de que pudieron aislar directamente los bromuros de ácido a partir de la reacción de un ácido carboxílico y dibromotrifenilfosfina.^{75(b)} Por otro lado, Froyen sugiere que el paso clave de la reacción sea la formación de la sal de aciloxifosfonio y que tal entidad no se desproporciona en el óxido de trifenilfosfina y el cloruro de ácido, sin embargo no aporta evidencias experimentales para reforzar esta aseveración.^{78,82,83}

Por tal motivo, y para poder establecer lo que realmente está ocurriendo en el mecanismo de reacción y comprobar la existencia de la sal de aciloxifosfonio, analizamos el comportamiento de una disolución de PPh₃, NBS, ácido benzoico en CDCl₃ a 0°C por espectroscopia de ³¹P RMN, ¹³C RMN y ¹H RMN.

El espectro de ³¹P RMN reveló una señal en 46.920 ppm (ver en los anexos el espectro IX), y no mostró señales de PPh₃, ni del óxido de trifenilfosfina, experimentos de ³¹P RMN con PPh₃ y óxido de trifenilfosfina mostraron señales de fósforo a δ -4.866 y δ 29.616, respectivamente; se puede inferir por lo tanto que toda la trifenilfosfina ha reaccionado, y al no existir señal del óxido de trifenilfosfina descartamos la posibilidad de que el mecanismo ocurra por medio de la formación del bromuro de ácido como el agente de acilación en estas reacciones, por lo tanto, la señal a δ 46.920 corresponde a la sal de aciloxifosfonio (ver en los anexos el espectro IX); es importante notar que el desplazamiento del fósforo en el intermediario analizado es parecido al desplazamiento de la sal de fosfonio que se forma al hacer reaccionar PPh₃ y DEAD (43 ppm),^{112, 113} lo cual refuerza la idea de que un fósforo cargado positivamente (u oxidado) se desplaza a campos más bajos en comparación al fósforo del óxido de la trifenilfosfina o al fósforo de la trifenilfosfina. El espectro de ¹³C RMN mostró la señal del carbonilo de la sal de

aciloxifosfonio en 171.270 ppm (ver en los anexos el espectro X), la cual no corresponde a la de un carbonilo de un bromuro de ácido.

En base a los datos que proporciona la resonancia magnética nuclear, se propone que el intermediario clave en la obtención de las diazocetonas sea la sal de aciloxifosfonio, tal como se ilustra en el siguiente esquema (esquema 24), el cual implica los siguientes pasos: el ataque de la trifetilfosfina a el halógeno de la *N*-halosuccinimida, formando la sal de fosfonio 39, después la sal de fosfonio 39 es atacada por el ácido carboxílico que genera un intermediario aciloxifosfonio 40. El éster activado 40 mostrado en la esquema 24 genera la diazocetona 41 en presencia de diazometano.



Esquema 24

El mecanismo mostrado en el esquema 10, indica la formación de succinimida como subproducto, la succinimida también se analizó por ^{13}C RMN y ^1H RMN; el crudo de reacción mostró una señal de los carbonos de los metilenos a δ 29.511 y otra señal debida a los carbonos de los carbonilos a δ 178.190 (ver en los anexos el espectro X), en el espectro de ^1H RMN se puede apreciar la señal del protón unido al nitrógeno en δ 9.089 y la de los 4 protones de los 2 metilenos a δ 2.774 (ver en los anexos el espectro XI).

Se puede asegurar que todos los componentes del sistema (PPh_3 -NBS-ácido benzoico) han reaccionado completamente para formar la sal de aciloxifosfonio. Tal vez se pueda confundir la señal del carbonilo de la sal de aciloxifosfonio con la señal del carbonilo del ácido benzoico ($\delta 172.531$),¹¹⁶ sin embargo el espectro de ^1H RMN (ver en los anexos el espectro XI) no muestra la señal característica del protón del ácido benzoico a $\delta 12.0$, también la señal de los carbonilos de la NBS ($\delta 172.992$)¹¹⁶ es parecida a la señal del carbonilo de la sal de aciloxifosfonio; pero la existencia de la señal del protón unido al nitrógeno de la succinimida en el espectro de ^1H RMN y la señal de los dos carbonilos en el espectro de ^{13}C RMN descarta la posibilidad de la presencia de la NBS en el crudo de reacción.

Froyen⁷⁴ reportó la preparación de bromuros y cloruros de ácido por medio del calentamiento de una solución de PPh_3 -*N*-halosuccinimidias y ácidos carboxílicos, por lo que se intentó realizar experimentos de espectroscopia de RMN a temperaturas más altas. Para tal efecto se calentó la misma disolución en estudio a 30°C y se volvió a analizar por espectroscopia de ^{31}P RMN, ^{13}C RMN y ^1H RMN, el resultado fue que no se detectó la existencia del bromuro de ácido, y de hecho, se encontraron básicamente las mismas señales características de la sal de aciloxifosfonio que ya se tenían registradas en los experimentos anteriores.

Adicionalmente, se preparó una disolución con PPh_3 (1 equivalente), NBS (1.1 equivalentes), ácido benzoico (1 equivalente) en CHCl_3 a 0°C y atmósfera de argón para hacer un estudio por espectroscopia de infrarrojo (ver en los anexos el espectro XII); el crudo mostró bandas características del doble enlace carbono-oxígeno a 1778.9 y 1753.9 cm^{-1} correspondientes a los carbonilos de la succinimida. También mostró una banda del doble enlace carbono-oxígeno a 1721.7 cm^{-1} debida al carbonilo de la sal de aciloxifosfonio, corroborándose, con ello la existencia de la sal de aciloxifosfonio en el medio de reacción, la cual debe ser la especie reactiva que en el caso del presente trabajo reacciona con diazometano para formar las α -diazocetonas.

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una nueva metodología para convertir ácidos carboxílicos en α -diazocetonas utilizando sales de aciloxifosfonio, al hacer reaccionar los ácidos carboxílicos con trifetilfosfina (PPh_3), *N*-bromosuccinimida (NBS) y diazometano en exceso.
2. El método presenta varias ventajas: las reacciones ocurren mediante condiciones suaves (cero grados centígrados a temperatura ambiente), y las materias primas son baratas y fáciles de conseguir, en general, las α -diazocetonas se aislaron en buenos rendimientos, mientras que los únicos subproductos que se formaron en muy bajos rendimientos fueron el benzoato de metilo y 2-bromo-1-feniletanona.
3. Se comprobó que disolventes polares mejoran los rendimientos; en especial el tetrahidrofurano (THF).
4. Se determinó la existencia de la sal de aciloxifosfonio mediante técnicas espectroscópicas de IR, ^1H RMN, ^{31}P RMN y ^{13}C RMN; y al mismo tiempo se verificó el mecanismo de reacción que opera en esta metodología. La sal de aciloxifosfonio presentó una sola señal en el espectro de ^{31}P RMN a 46.920 ppm, con lo que se elimina toda la posibilidad de formación de un bromuro de ácido como agente de acilación.
5. Se sintetizó una amplia variedad de productos incluyendo diazocetonas aromáticas y diazocetonas alifáticas, todos los productos se caracterizaron por medio de técnicas espectroscópicas como IR, EM, ^1H RMN y ^{13}C RMN.
6. La versatilidad de la técnica se puede apreciar cuándo se realizó la síntesis de la diazocetona *N*-(3-diazo-2-oxopropil)-benzamida (**38**), que por medio de otras metodologías para preparar α -diazocetonas, sólo obtenían como producto la oxazolona.
7. La metodología aquí presentada puede aplicarse a un gran número de moléculas en condiciones suaves y rendimientos buenos, por lo que constituye una herramienta de gran utilidad en la síntesis de α -diazocetonas.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales. El tetrahidrofurano (THF) y el tolueno fueron destilados de sodio/benzofenona inmediatamente antes de usarlos. El acetonitrilo (CH_3CN) fue destilado de hidruro de calcio. Se usó diclorometano (CH_2Cl_2) que estaba guardado sobre malla molecular. La *N*-bromosuccinimida (NBS),¹¹⁷ los ácidos *m*-toluico,¹¹⁷ cloroacético¹¹⁷ e hipúrico¹¹⁷ fueron recristalizados de agua. La *N*-clorosuccinimida (NCS) y el ácido *p*-clorobenzoico se recristalizaron de ácido acético glacial y posteriormente se lavaron con agua destilada.¹¹⁷ El azodicarboxilato de dietilo (DEAD; Aldrich), la trimetilfosfina ($\text{P}(\text{CH}_3)_3$; Aldrich), el ácido *p*-nitrobenzoico (Merck), el ácido *m*-nitrobenzoico (Merck), el ácido *o*-nitrobenzoico (Aldrich; pureza 96%), el ácido α -bromoesteárico (Merck), el ácido heptadecanoico (Kodak; pureza 98%), el hidróxido de potasio (hojuelas), el etanol (Baker; Pureza 99%), el éter dietílico (Baker; pureza 99.9%) y el Diazald^R (Aldrich; pureza 99%), se usaron tal cual estaban almacenados. El tetracloruro de carbono (CCl_4),¹¹⁷ el cloroformo (CHCl_3)¹¹⁷ y el cloroformo deuterado (CDCl_3)¹¹⁷ se destilaron de cloruro de calcio. La trifenilfosfina (PPh_3) fue recristalizada de metanol.¹¹⁷ El Ácido benzoico¹¹⁷ y el ácido 2-furoico¹¹⁷ fueron recristalizados de agua con carbón activado. Los ácidos 4-acetilbenzoico,¹¹⁷ *p*-iodobenzoico,¹¹⁷ *m*-iodobenzoico,¹¹⁷ y *o*-iodobenzoico,¹¹⁷ fueron recristalizados por par de disolventes agua/etanol. El ácido 4-metoxibenzoico¹¹⁷ y el ácido 2-naphtoico¹¹⁷ fueron recristalizados de etanol. El ácido 2-metoxibenzoico fue recristalizado por par de disolventes CH_2Cl_2 /Hexano. El ácido nicotínico fue recristalizado de benceno.¹¹⁷ Agua destilada se usó tal cual.

Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina utilizando un revelador de radiación ultravioleta.

La purificación de los productos se realizó en cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los disolventes para las columnas son grado reactivo: hexano y acetato de etilo.

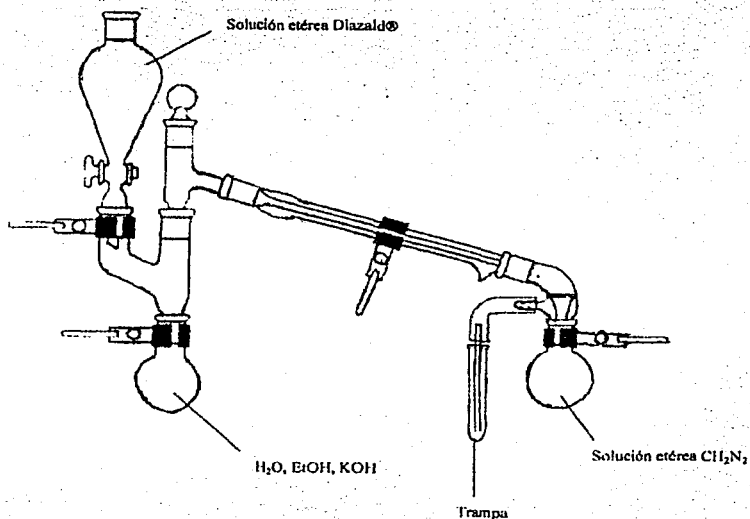
Para la obtención de diazometano se utilizó el equipo Diazo Kit[®] de Aldrich.

Caracterización de los productos. Los espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN y ^{31}P RMN se hicieron a 0°C , 25°C o 30°C , en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 operado a 300MHz, 75MHz y 121MHz respectivamente. Los espectros de IR se hicieron en solución (CHCl_3) en un espectrómetro FT-IR marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-AX505HA. Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes: s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple. c = señal cuádruple. m = señal múltiple.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher y no están corregidos.

Obtención de diazometano (CH_2N_2). La obtención de diazometano (5 mmol), se llevó a cabo utilizando el aparato Diazo Kit^R de Aldrich. En un matraz de 50mL se colocó hidróxido de potasio (1.5060g), seguidos de agua destilada (2.4096mL) y etanol (3.0120mL). En un embudo de adición que se ensambló al matraz de reacción con ayuda de una conexión de dos bocas se vertió una solución de Diazald^R (1.4992g, 6.9277mmol) en éter (13.5542mL). Se montó un refrigerante a la salida de la otra boca de la conexión, al final del cual se conectó un codo con un matraz para recibir el producto, en baño de hielo.

El matraz de reacción se llevo a una temperatura de 65°C ; una vez hecho esto, se alimento la solución etérea de Diazald con un goteo lento, de tal manera que el flujo de alimentación fuera igual al flujo de la solución etérea del diazometano. La reacción da un rendimiento del 70% según los datos del fabricante.¹¹⁸



Acoplamiento del ácido benzoico, fosfanos y agentes oxidantes: Procedimiento general. El presente procedimiento puede aplicar para cualquier disolvente que se muestra en la tabla 1 y para los agentes oxidantes NBS, NCS y DEAD. A una disolución de fosfano (1mmol) y ácido benzoico **19** (1mmol, 0.1222g) en el disolvente anhidro (1mL) establecido a 0°C se le agregó por medio de un embudo de adición, y goteando lentamente, una disolución del agente oxidante (1.1mmol) en el disolvente anhidro (7mL). Al termino de la adición del agente oxidante, se dejó la mezcla de reacción 15 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a 0°C, y se adicionó una disolución etérea de diazometano (CH_2N_2 ; 5mmol), el baño de hielo se retiró después de 1h y se dejó la mezcla de reacción en agitación 18h a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado mediante presión reducida y el producto aislado fue la 2-diazo-1-feniletanona **20** que fue purificada por

cromatografía de flash utilizando gel de sílice con una mezcla de disolventes en relación 8:2 hexano/acetato de etilo como eluyente. Los diferentes rendimientos de **20** se reportan en la Tabla 1 y 2. La 2-diazo-1-feniletanona **20** es un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 38–40°C. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 5.9027 (s, 1H, CHN₂), 7.4511–7.4768 (m, 2H, *m*-ArH), 7.5509 (m, 1H, *p*-ArH), 7.7542–7.7780 (m, 2H, *o*-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.1048 (CHN₂); 126.6839, 128.6459, 132.6845, 136.6772, 186.2924 (C=O). EM (m/z [%]): 146[M]⁺ (45), 118[M-N₂]⁺ (6), 105[M-CHN₂]⁺ (52), 90[M-OCHN₂]⁺ (100), 77[M-COCHN₂]⁺ (42). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2110.42 (CHN₂), 1620.18 (C=O). En algunos casos (ver Tabla 1) se aisló como subproducto la 2-Bromo-1-feniletanona. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 4.4636 (s, 2H, BrCH₂), 7.4227–7.6455 (m, 5H, ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 33.0799 (BrCH); 128.8750, 128.9360, 129.5544, 133.9594, 191.2929 (C=O). EM (m/z [%]): 199[M]⁺ (3), 183[M-O]⁺ (9), 105[M-CH₂Br]⁺ (88), 77[M-COCH₂Br]⁺ (31), 43[M-C₆H₅-Br-N₂]⁺ (100). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 1683.6 (C=O).

Reacción del ácido benzoico, tetracloruro de carbono y trifenilfosfina. Una mezcla de 0.2623g (1mmol) de PPh₃, 1.0011mL (0.0103mol) de CCl₄ y 3.0mL de THF, se puso a reflujo por 30 minutos, la solución se enfrió en un baño de hielo a 5°C y 0.1222g (1mmol) de ácido benzoico se agregó, la mezcla de reacción continuó en agitación 10 minutos a 5°C, y se adicionó una disolución etérea de diazometano (5mmol). El baño de hielo se retiró después de 1h y se dejó la mezcla de reacción en agitación 18h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó mediante presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía de flash utilizando gel de sílice con una mezcla de disolventes en relación 8:2 hexano/acetato de etilo como eluyente. El rendimiento de la 2-diazo-1-feniletanona **20**, fue de 43% (0.0628g).

Procedimiento general para la síntesis de α-diazocetonas usando PPh₃ y NBS. A una disolución de trifenilfosfina (PPh₃; 1mmol, 0.2623g) y ácido carboxílico (1mmol), en THF anhidro (1mL) a 0°C se le agregó por medio de un embudo de adición y goteando lentamente, una disolución de *N*-bromosuccinimida (NBS; 1.1mmol, 0.1978g) en THF

anhidro (7mL). Al termino de la adición de la solución de NBS, se dejó la mezcla de reacción 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se bajo a 0°C con un baño de hielo y se agregó rápidamente una disolución etérea de diazometano (CH_2N_2 ; 5mmol). El baño de hielo se retiró después de 1h y se dejo la mezcla de reacción en agitación 18h a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado mediante presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía de flash utilizando gel de sílice con una mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo como eluyente.

2-Diazo-1-(4-nitrofenil)-etanona (26 a). La diazocetona 26 a se obtuvo del ácido 4-nitrobenzoico, en un rendimiento del 98% (0.1873g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 100-105°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 8:2. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 5.973 (s, 1H, CHN_2), 7.909-7.939 (m, 2H, *o*-ArH), 8.289-8.319 (m, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 55.63 (CHN_2); 123.91, 127.78, 141.41, 150.14, 183.97 (C=O). EM (m/z [%]): 191[M] $^+$ (92), 163[M-N $_2$] $^+$ (6), 150[M-CHN $_2$] $^+$ (65), 133[M-O-CHN $_2$] $^+$ (60), 117[M-O-CHN $_2$ -O] $^+$ (22), 89[M-COCHN $_2$ -O $_2$] $^+$ (100), 76[M-COCHN $_2$ -NO $_2$] $^+$ (23). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2114.5 (CHN_2), 1628.3 (C=O), 1528.8 (NO $_2$).

2-Diazo-1-(3-nitrofenil)-etanona (26b). La diazocetona 26b se obtuvo del ácido 3-nitrobenzoico, en un rendimiento del 53% (0.1013g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 138°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 85:15. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 6.037 (s, 1H, CHN_2), 7.652-7.707 (m, 1H, *5*-ArH), 8.122-8.157 (m, 1H, *6*-ArH), 8.382-8.420 (m, 1H, *4*-ArH), 8.562-8.577 (m, 1H, *2*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 55.226 (CHN_2); 121.625, 126.931, 129.929, 132.436, 137.910, 148.398, 183.489 (C=O). EM (m/z [%]): 191[M] $^+$ (70), 175[M-O] $^+$ (2), 163[M-N $_2$] $^+$ (13), 150[M-CHN $_2$] $^+$ (53), 135[M-O-CHN $_2$] $^+$ (6), 117[M-O-CHN $_2$ -O] $^+$ (65), 89[M-COCHN $_2$ -O $_2$] $^+$ (100), 76[M-COCHN $_2$ -NO $_2$] $^+$ (22). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2115.6 (CHN_2), 1628.3 (C=O), 1536.0 (NO $_2$).

2-Diazo-1-(2-nitrofenil)-etanona (26c). La diazocetona 26c se obtuvo del ácido 2-nitrobenzoico, en un rendimiento del 99% (0.1892g) como un aceite de color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 7:3. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 5.583 (s, 1H, CHN_2), 7.440-7.721 (m, 3H, 4, 5, 6-ArH), 8.004-8.028 (d, 1H, 3-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 56.902 (CHN_2); 124.501, 128.115, 128.345, 131.052, 131.913, 133.374, 177.261 (C=O). EM (m/z [%]): 191[M] $^+$ (3), 164[M-N $_2$] $^+$ (6), 150[M-CHN $_2$] $^+$ (31), 134[M-O-CHN $_2$] $^+$ (100), 76[M-COCHN $_2$ -NO $_2$] $^+$ (67). IR: (película, cm^{-1}) 2111.6 (CHN_2), 1698.3 (C=O), 1532.1 (NO $_2$).

1-(4-Acetilfenil)-2-diazoetanona (27). La diazocetona 27 se obtuvo del ácido 4-acetilbenzoico, en un rendimiento del 97% (0.1825g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 45°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 85:15. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 2.6446 (s, 3H, CH_3), 5.9925 (s, 1H, CHN_2), 7.8291-7.8692 (m, 2H, *o*-ArH), 8.004-8.044 (m, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 24.6883 (CH_3), 54.9515 (CHN_2); 126.8839, 128.4872, 139.8626, 139.9390, 177.2718 (C=O). EM (m/z [%]): 188[M] $^+$ (64), 160[M-N $_2$] $^+$ (4), 147[M-CHN $_2$] $^+$ (73), 145[M-CH $_3$ -N $_2$] $^+$ (100), 117[M-O-CHN $_2$ -CH $_3$] $^+$ (25), 104[M-COCHN $_2$ -CH $_3$] $^+$ (17), 89[M-COCHN $_2$ -O-CH $_3$] $^+$ (46), 76[M-COCHN $_2$ -COCH $_3$] $^+$ (6), 43[M-C $_6$ H $_4$ COCHN $_2$] $^+$ (18). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2112.2 (CHN_2), 1701.2 (C=O), 1624.1 (C=O).

2-Diazo-1-(4-metoxifenil)-etanona (28 a). La diazocetona 28 a se obtuvo del ácido 4-metoxibenzoico, en un rendimiento del 75% (0.1321g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 71-74°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 8:2. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 3.8588 (s, 3H, CH_3), 5.8514 (s, 1H, CHN_2), 6.9136-6.9429 (m, 2H, *m*-ArH), 7.7240-7.7533 (m, 2H, *o*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 53.4406 (CH_3), 55.4332 (CHN_2); 113.7667, 128.7070, 129.4704, 163.2369, 185.1549 (C=O). EM (m/z [%]): 176[M] $^+$ (81), 148[M-N $_2$] $^+$ (8), 135[M-CHN $_2$] $^+$ (100), 120[M-CH $_3$ -CHN $_2$] $^+$ (35), 105[M-CHN $_2$ -OCH $_3$] $^+$ (19), 77[M-COCHN $_2$ -OCH $_3$] $^+$ (62). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2108.7 (CHN_2), 1615.6 (C=O).

2-Diazo-1-(2-metoxifenil)-etanona (28b). La diazocetona 28b se obtuvo del ácido 2-metoxibenzoico, en un rendimiento del 48% (0.0846g) como un aceite de color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 8:2. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 3.9087 (s, 3H, CH_3), 4.6297 (s, 1H, CHN_2), 6.9421-6.9772 (m, 1H, 3-ArH), 6.9958-7.0153 (m, 1H, 5-ArH), 7.4208-7.4794 (m, 1H, 4-ArH), 7.7793-7.8115 (m, 1H, 6-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 55.9522 (CH_3), 57.8837 (CHN_2); 113.6445, 120.8437, 121.9812, 130.3407, 137.8605. EM (m/z [%]): 176[M] $^+$ (13), 149[M-N $_2$] $^+$ (31), 135[M-CHN $_2$] $^+$ (100), 133[M-N $_2$ -CH $_3$] $^+$ (47), 105[M-CHN $_2$ -OCH $_3$] $^+$ (21), 89[M-O-CHN $_2$ -OCH $_3$] $^+$ (22), 77[M-COCHN $_2$ -OCH $_3$] $^+$ (39). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2104.6 (CHN_2), 1608.0 ($\text{C}=\text{O}$).

2-Diazo-1-(3-metilfenil)-etanona (29). La diazocetona 29 se obtuvo del ácido 3-metilbenzoico, en un rendimiento del 44% (0.0705g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 50-53°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 2.4052 (s, 3H, CH_3), 5.8889 (s, 1H, CHN_2), 7.2625-7.3231 (m, 1H, 5-ArH), 7.3446-7.3719 (m, 1H, 4-ArH), 7.5155-7.5497 (m, 1H, 2-ArH), 7.5888-7.5966 (m, 1H, 6-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 21.3078 (CH_3), 54.0360 (CHN_2); 123.7905, 127.2717, 128.4856, 133.4326, 136.6924, 138.5018, 186.5138 ($\text{C}=\text{O}$). EM (m/z [%]): 160[M] $^+$ (100), 132[M-N $_2$] $^+$ (18), 119[M-CHN $_2$] $^+$ (95), 103[M-O-CHN $_2$] $^+$ (72), 91[M-COCHN $_2$] $^+$ (61), 77[M-COCHN $_2$ -CH $_3$] $^+$ (28). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2110.5 (CHN_2), 1622.8 ($\text{C}=\text{O}$).

2-Diazo-1-(4-iodofenil)-etanona (30 a). La diazocetona 30 a se obtuvo del ácido 4-iodobenzoico, en un rendimiento del 63% (0.1714g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 99-101°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 5.862 (s, 1H, CHN_2), 7.452-7.481 (m, 2H, *o*-ArH), 7.786-7.815 (m, 2H, *m*-ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 54.274 (CHN_2); 100.119, 128.118, 135.941, 137.908, 185.268 ($\text{C}=\text{O}$). EM (m/z [%]): 272[M] $^+$ (75), 244[M-N $_2$] $^+$ (4), 231[M-CHN $_2$] $^+$ (45), 216[M-O-CHN $_2$] $^+$ (33),

203[M-COCHN₂]⁺ (14), 127[M-C₆H₄COCHN₂]⁺ (3), 104[M-CHN₂-I]⁺ (4), 89[M-O-CHN₂-I]⁺ (100), 76[M-COCHN₂-I]⁺ (17). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2111.6 (CHN₂), 1618.9 (C=O).

2-Diazo-1-(3-iodofenil)-etanona (30b). La diazocetona 30b se obtuvo del ácido 3-iodobenzoico, en un rendimiento del 53% (0.1439g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 63°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 5.873 (s, 1H, CHN₂), 7.157-7.209 (t, 1H, 5-ArH), 7.680-7.716 (m, 1H, 6-ArH), 7.840-7.875 (m, 1H, 4-ArH), 8.084-8.095 (t, 1H, 2-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.425 (CHN₂); 94.347, 125.780, 130.302, 135.684, 138.421, 141.405, 184.526 (C=O). EM (m/z [%]): 272[M]⁺ (100), 244[M-N₂]⁺ (17), 231[M-CHN₂]⁺ (48), 216[M-O-CHN₂]⁺ (10), 203[M-COCHN₂]⁺ (16), 127[M-C₆H₄COCHN₂]⁺ (4), 117[M-N₂-I]⁺ (9), 104[M-CHN₂-I]⁺ (3), 89[M-O-CHN₂-I]⁺ (94), 76[M-COCHN₂-I]⁺ (19). IR: (película, cm⁻¹) 2111.7 (CHN₂), 1603.9 (C=O).

2-Diazo-1-(2-iodofenil)-etanona (30c). La diazocetona 30c se obtuvo del ácido 2-iodobenzoico, en un rendimiento del 65% (0.1765g) como un aceite de color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 5.617 (s, 1H, CHN₂), 7.095-7.152 (m, 1H, 4-ArH), 7.350-7.375 (m, 1H, 5-ArH), 7.396-7.424 (m, 1H, 6-ArH), 7.893-7.919 (m, 1H, 3-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 56.724 (CHN₂); 91.754, 128.123, 131.706, 140.399, 142.908. EM (m/z [%]): 272[M]⁺ (4), 244[M-N₂]⁺ (92), 231[M-CHN₂]⁺ (12), 216[M-O-CHN₂]⁺ (4), 203[M-COCHN₂]⁺ (7), 127[M-C₆H₄COCHN₂]⁺ (3), 117[M-N₂-I]⁺ (5), 89[M-O-CHN₂-I]⁺ (100). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2106.7 (CHN₂), 1623.5 (C=O).

1-(4-Clorofenil)-2-diazoetanona (31). La diazocetona 31 se obtuvo del ácido 4-clorobenzoico, en un rendimiento del 89% (0.1607g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 98°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 5.89788 (s, 1H, CHN₂), 7.39230-7.43741 (m, 2H, m-ArH), 7.67634-7.72143 (m, 2H, o-ArH). ¹³C

RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.327 (CHN₂); 128.022, 128.868, 134.894, 138.954, 184.881 (C=O). EM (m/z [%]): 180[M]⁺ (17), 139[M-CHN₂]⁺ (100), 111[M-COCHN₂]⁺ (9). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2111.7 (CHN₂), 1620.6 (C=O).

2-Diazo-1-naftalen-2-il-etanona (32). La diazocetona 32 se obtuvo del ácido 2-naftalenocarboxílico, en un rendimiento del 77% (0.1511g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 68-72°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 6.036 (s, 1H, CHN₂), 7.497-7.597 (m, 2H, 6,7-ArH), 7.810-7.860 (m, 2H, 5,8-ArH), 7.889-7.901 (t, 1H, 4-ArH), 7.919-7.928 (t, 1H, 3-ArH), 8.236-8.238 (d, 1H, 1-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.33 (CHN₂); 122.95, 126.78, 127.54, 127.70, 128.13, 128.47, 129.24, 132.42, 133.88, 135.33, 186.15 (C=O). EM (m/z [%]): 196[M]⁺ (62), 168[M-N₂]⁺ (5), 155[M-CHN₂]⁺ (32), 139[M-O-CHN₂]⁺ (100), 127[M-COCHN₂]⁺ (21). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2110.0 (CHN₂), 1612.4 (C=O).

2-Diazo-1-furan-2-il-etanona (33). La diazocetona 33 se obtuvo del ácido 2-furanocarboxílico, en un rendimiento del 53% (0.0721g) como un aceite de color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 5.893 (s, 1H, CHN₂), 6.536-6.554 (c, 1H, 4-ArH), 7.134-7.148 (c, 1H, 3-ArH), 7.491-7.499 (c, 1H, 5-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.00 (CHN₂); 112.51, 114.42, 145.16, 151.53, 175.40 (C=O). EM (m/z [%]): 137[M]⁺ (17), 95[M-CHN₂]⁺ (100). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2110.9 (CHN₂), 1615.9 (C=O).

2-Diazo-1-piridin-3-il-etanona (34). La diazocetona 34 se obtuvo del ácido nicotínico, en un rendimiento del 99% (0.1456g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 100-105°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 1:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 6.054 (s, 1H, CHN₂), 8.05 (s, 1H, 5-ArH), 8.07(s, 1H, 4-ArH), 8.744 (s, 1H, 6-ArH), 8.791 (s, 1H, 2-ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 54.9 (CHN₂); 123.9, 132.054, 134.25, 147.9, 153.0, 182.4

(C=O). EM (m/z [%]): 147[M]⁺ (80), 119[M-N₂]⁺ (13), 106[M-CHN₂]⁺ (33), 91[M-O-CHN₂]⁺ (93), 77[M-CCHN₂]⁺ (100). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2114.7 (CHN₂), 1622.5 (C=O).

1-Cloro-1-diazo-2-propanona (35). La diazocetona 35 se obtuvo del ácido cloroacético, en un rendimiento del 44% (0.0521g) como un aceite color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 85:15. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 3.8315 (s, 2H, CH₂), 5.3018 (s, 1H, CHN₂). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 40.9051 (CH₂), 53.4177 (CHN₂), 171.2300 (C=O). EM (m/z [%]): 118[M]⁺ (2), 91[M-N₂]⁺ (5), 61[M-O-CHN₂]⁺ (12), 55[M-N₂-Cl]⁺ (77), 43[M-CHN₂-Cl]⁺ (100), 27[M-O-CHN₂-Cl]⁺ (16). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2114.6 (CHN₂), 1625.9 (C=O).

3-Bromo-1-diazo-2-nonadecanona (36). La diazocetona 36 se obtuvo del ácido 2-bromooctadecanoico, en un rendimiento del 47% (0.1821g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 38-40°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 9:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 0.857-0.902 (t, 3H, CH₃), 1.255 (m, 26H, (CH₂)₁₃), 1.873-2.095 (m, 2H, CH₂), 4.178-4.226 (t, 1H, BrCH), 5.680 (s, 1H, CHN₂). ¹³C RMN: (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) 14.082 (CH₃), 22.662, 27.280, 29.3, 29.9 ((CH₂)₉), 31.898, 34.957, 52.716 (BrCH), 54.872 (CHN₂), 190.031 (C=O). EM (m/z [%]): 387[M]⁺ (7), 359[M-N₂]⁺ (2), 330[M-O-CHN₂]⁺ (2), 317[M-COCHN₂]⁺ (2), 237[M-COCHN₂-Br]⁺ (4), 220[M-(CH₂)₁₀-N₂]⁺ (4), 191[M-(CH₂)₁₂-N₂]⁺ (5), 177[M-(CH₂)₁₃-N₂]⁺ (12), 162[M-CH₃(CH₂)₁₃-N₂]⁺ (40), 139[M-CH₃(CH₂)₉-Br-N₂]⁺ (20), 111[M-CH₃(CH₂)₁₁-Br-N₂]⁺ (27), 97[M-CH₃(CH₂)₁₂-Br-N₂]⁺ (79), 83[M-CH₃(CH₂)₁₃-Br-N₂]⁺ (85), 69[M-CH₃(CH₂)₁₃-CHBr-N₂]⁺ (74), 55[M-CH₃(CH₂)₁₅-Br-N₂]⁺ (100), 43[M-(CH₂)₁₃-CHBrCOCHN₂]⁺ (100), 41[M-CH₃(CH₂)₁₃-CHBr-N₂]⁺ (62). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 2119.6 (CHN₂), 1617.5 (C=O).

1-Diazo-2-octadecanona (37). La diazocetona 37 se obtuvo del ácido heptadecanoico, en un rendimiento del 94% (0.2768g) como un sólido de color amarillo con un punto de fusión de 40-45°C. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema

hexano/acetato de etilo de 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 0.8568-0.9007 (t, 3H, CH_3), 1.2544 (s, 24H, $(\text{CH}_2)_{12}$), 1.5670-1.6930 (m, 2H, CH_2), 2.2743-2.3251 (m, 2H, CH_2), 3.6635 (s, 2H, CH_2CO), 5.2999 (s, 1H, CHN_2). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 14.0763 (CH_3), 22.6575, 24.9326, 29.6660 ($(\text{CH}_2)_8$), 31.8953, 34.0787, 51.3786 (COCH_2), 53.3788 (CHN_2), 195.2892 ($\text{C}=\text{O}$). EM (m/z [%]): 294 $[\text{M}]^+$ (5), 253 $[\text{M}-\text{CHN}_2]^+$ (18), 111 $[\text{M}-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-\text{N}_2]^+$ (19), 97 $[\text{M}-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}_2]^+$ (73), 84 $[\text{M}-(\text{CH}_2)_{10}\text{COCHN}_2]^+$ (100), 55 $[\text{M}-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}-\text{N}_2]^+$ (73), 41 $[\text{M}-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{N}_2]^+$ (50), 29 $[\text{M}-(\text{CH}_2)_{14}\text{COCHN}_2]^+$ (28). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2108.3 (CHN_2), 1637.0 ($\text{C}=\text{O}$).

***N*-(3-Diazo-2-oxopropil)-benzamida (38).** La diazocetona 38 se obtuvo del ácido hipúrico, en un rendimiento del 48% (0.0969g) como un aceite de color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo de 8:2. EM (m/z [%]): 203 $[\text{M}]^+$ (36), 175 $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ (8), 161 $[\text{M}-\text{CHN}_2]^+$ (5), 147 $[\text{M}-\text{O}-\text{CHN}_2]^+$ (4), 119 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{COCHN}_2]^+$ (6), 105 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{COCHN}_2]^+$ (100), 77 $[\text{M}-\text{CONHCH}_2\text{COCHN}_2]^+$ (65). IR: (Película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3302.6 (NH), 2106.4 (CHN_2), 1622.2 ($\text{C}=\text{O}$).

Sal de aciloxifosfonio y succinimida. ^{31}P RMN: (CDCl_3 , 121.4MHz) δ (ppm) 46.920 (sal de aciloxifosfonio). ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 2.774 (s, 4H, 2 CH_2 , succinimida), 9.089 (s, 1H, NH, succinimida). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm) 29.511 (2 CH_2 , succinimida), 171.270 ($\text{C}=\text{O}$, sal de aciloxifosfonio), 178.190 (2 $\text{C}=\text{O}$, succinimida). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3409.2 (NH, succinimida), 1778.9 ($\text{C}=\text{O}$, succinimida), 1753.9 ($\text{C}=\text{O}$, succinimida), 1721.7 ($\text{C}=\text{O}$, sal de aciloxifosfonio).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. 1998, 1.
- Regitz, M. en Patai, *The Chemistry of Diazonium and Diazocompounds*, pt. 2; Wiley: NY, 1978, 751.
- Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* 1994, 94, 1091.
- Castro, B. R. *Org. React.* 1983, 29, 1.
- Appel, R. en *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, 1979, 387.
- Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 801.
- Cadogan, J. I.; Mackie, R. K. *Chem. Soc. Rev.* 1974, 3, 87.

REFERENCIAS

1. a) Curtius, T. *Ber.* 1883, 16, 2230. b) Curtius, T. *J.Prakt. Chem.* 1888, 38, 396. c) Büchner, E.; Curtis, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, 16, 2230.
2. Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. 1998.
3. a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 801. b) Appel, R. en *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, 1979, 387.
4. a) Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber.* 1927, 60B, 1364. b) Arndt, F.; Amende, J. *Ber.* 1928, 61B, 1122. c) Arndt, F.; Eistert, B.; Amende, J. *Ber.* 1928, 61B, 1949.
5. Aburel, P. S.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3813.
6. a) Newman, M. S.; Beal, P. III. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1506. b) Berebom, M.; Fones, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1629. c) Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll. Vol.* 6, 1988, 386.
7. Scott, L. T.; Minton, M. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 3757.
8. Pettit, G. R.; Nelson, P. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1282.
9. a) Bradley, W.; Robinson, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1930, 52, 1558. b) Weygand, F.; Bestmann, H. *J. Angew. Chem.* 1960, 72, 535.
10. a) Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 971. b) Penke, B.; Czombos, J.; Balásperi, L.; Petres, J.; Kovács, K. *Helv. Chim. Acta.* 1970, 53, 1057. c) von Horner, L.; Schwarz, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1971, 747, 21.
11. Bhati, A. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1183.
12. Hooz, J.; Morrison, G. F. *Org. Prep. Proced. Int.* 1971, 3, 227.

13. a) Penke, B.; Czombos, J.; Balásipiri, L.; Petros, J.; Kovács, K. *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 1057. b) Tarbell, D. S.; Price, J. A. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 245. c) Gordon, E. M.; Godfrey, J. D.; Delaney, N. G.; Asaad, M. M.; von Langen-, D.; Cushman, D. W. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2199. d) Ananda, G. D. S.; Steele, J.; Stoodley, R. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1988, 1765. e) Clinch, K.; Marquez, C. J.; Parrott, M. J.; Ramaje, R. *Tetrahedron* 1989, 45, 239. f) Harbeson, S. L.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1378.
14. Zhou, C. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3235.
15. a) Ye, T.; McKervey, M. A. *Tetrahedron* 1992, 48, 8007. b) Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* 1995, 1217.
16. Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Choi, H. S.; Fong, K. C. *Org. Lett.* 1999, 1, 883.
17. Pettit, G. R.; Nelson, P. S. *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2097.
18. a) Wilds, A. L.; Meader, A. L. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 763. b) Kennedy, M.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1991, 2565. c) Veale, C. A.; Rheingold, A. L.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2141. e) Wenkert, E.; Decorzant, R. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 756.
19. a) Von Hauptmann, S.; Hirschberg, K. *J. Prakt. Chem.* 1966, [4R], 34, 262. b) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; Natchus, M. G.; Umpierrez, E. F.; Pandolfi, E.; Volonterio, C. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4767. c) Taber, D. F.; Hoerner, R. S. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 441.
20. Dimroth, O. *Ann. Chem.* 1910, 373, 336.
21. a) Curtis, T.; Klavehn, W. *J. Prakt. Chem.* 1926, 112, 65. b) von E Doering, W.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5955. c) Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D.; Ugo, R. *Chem. Ber.* 1963, 96, 802. d) Rosenberger, M.; Yates, P.; Hendrickson, J. B.; Wolf, W. *Tetrahedron Lett.* 1964, 2285.
22. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 733. b) Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351. c) Regitz, M. *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry; Vol. 6.* Foerst, W., Ed.; Academic Press: New York, 1971, 81. d) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986.
23. Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351.
24. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Regitz, M.; Rüter, J. *Chem. Ber.* 1968, 101, 1263.
25. a) Regitz, M. *Chem. Ber.* 1966, 99, 3128. b) Lowe, G.; Yeung, H. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1973, 2907. c) Oda, M.; Kasai, M.; Kitahara, Y. *Chem. Lett.* 1977, 307. d) Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 361. e) Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* 1984, 14, 155.
26. Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, 1973, 179.
27. a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1967, 6, 733. b) Regitz, M. *Synthesis* 1972, 351. c) Regitz, M. *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry; Vol. 6.* Foerst, W., Ed.; Academic Press: New York, 1971, 81. d) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986. e) Regitz, M.; Rüter, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* 1971, 51, 86. f) Ainsworth. C. *Org. Synth. Coll. Vol. 4* 1963, 536. g) Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3610. h) Regitz, M.; Menz, F.; Rüter, J. *Tetrahedron Lett.* 1967, 739. i) Regitz, M.; Menz, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1970, 739, 174. j) LeBlanc, B. F.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7250. k) Izawa, T.; Ogino, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Kato, K.; Takita, T. *Tetrahedron* 1992, 48, 1573. l) Tamura, Y.; Ikeda, H.; Mukai, C.; Bayomi, S. M. M.; Ikeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 3430. m) Zhang, H.; Lerro, K. A.; Yamamoto, T.; Lien, T. H.; Sastry, L.; Gawinowicz, M. A.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10165. n) Wiberg, K. B.; Furtck, B. L.; Olli, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7675. ñ) Wiberg, K. B.; Olli, L. K.

- Golembeski, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7467. o) Hisatome, M.; Watanabe, J.; Yamashita, R.; Yoshida, S.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 490. p) Allinger, N. L.; Walter, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 9267. q) Allinger, N. L.; Walter, T. J.; Newton, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4588. r) Tsuji, T.; Nishida, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2157. s) Kakiuchi, K.; Ue, M.; Tadaki, T.; Kato, Y.; Nagashima, T.; Tobo, Y.; Koike, H.; Ida, N.; Odaira, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 617. t) Wrobel, J.; Takahashi, K.; Honkan, V.; Lannoye, G.; Cook, J. M.; Bertz, S. H. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 139. u) Otterbach, A.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 554. v) Eaton, P. E.; Jobe, P. G.; Reingold, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6437. w) Yamaguchi, R.; Honda, K.; Kawanisi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 83. x) Rao, V. B.; George, C. F.; Wolff, S.; Agosta, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5732. y) Tobe, Y.; Ueda, K.; Kaneda, T.; Kakuichi, K.; Odaira, Y.; Kai, Y.; Kasai, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1136. z) Berner, H.; Schulz, G.; Fischer, G. *Monaish. Chem.* 1981, 112, 1441. aa) Ihara, M.; Kawaguchi, A.; Ueda, H.; Chihoro, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 1331. ab) Saha, G.; Ghosh, S. *Synth. Commun.* 1991, 21, 2129. ac) Fessner, W. D.; Sedelmeier, G.; Spurr, P. R.; Rish, G.; Prinzbach, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4626.
28. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Regitz, M.; Menz, F.; Rüter, J. *Tetrahedron Lett.* 1967, 739. c) Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4144. d) Kametani, T.; Yukawa, H.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1988, 833.
29. Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1663.
30. a) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1959. b) Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *Org. Synth.* 1996, 73, 134.
31. a) Ye, T.; Garcia, C. F.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 1373. b) Danheiser, R. L.; Brisbois, R. G.; Kowalczyk, J. J.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3093. c) Danheiser, R. L.; Caschier, D. S.; Firooznia, F. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8341.
32. Darkins, P.; McCarthy, N.; McKervey, M. A.; O'Donnell, K.; Ye, T.; Walker, B. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 195.
33. a) Metcalf, B. W.; Jund, K.; Burkhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 15. b) Abell, A. D.; Brandt, M.; Levy, M. A.; Holt, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 883.
34. a) Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ber.* 1968, 101, 2622. b) Harmon, R. E.; Sood, V. K.; Gupta, S. K. *Synthesis* 1974, 577.
35. Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J.; Moody, K.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2283.
36. Taber, D. F.; You, K.; Song, Y. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1093.
37. a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Gercemia, J. M. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2908. b) Taber, D. F.; Hennessy, M. J.; Loucy, J. P. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 436.
38. a) Kučera, J.; Janoušek, Z.; Arnold, Z. *Czech. Chem. Commun.* 1970, 35, 3618. b) Menicagli, R.; Malanga, C.; Guidi, M.; Lardicci, L. *Tetrahedron* 1987, 43, 171.
39. Norbeck, D. W.; Kramer, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7217.
40. a) Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* 1915, 107, 260. b) Wheeler, T. N.; Meinwald, J. *Org. Synth. Coll. Vol. 5* 1988, 840. c) Oppolzer, W.; Bättig, K.; Hudlicky, T. *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 1493. d) Oppolzer, W.; Bättig, K.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* 1981, 37, 4359. e) Ireland, R. E.; Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1001. f) Jung, M. E.; Lam, P. Y. -S.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1087. g) Palmisano, G.;

- Danieli, B.; Lesma, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3322. h) Adams, J. L.; Metcalf, B. W. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 919.
41. Forster, M. O. *J. Chem. Soc.* 1915, 107, 260.
 42. Allinger, N. L.; Freiberg, L. A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4725.
 43. Holton, T. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4725.
 44. Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* 1952, 4735.
 45. Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1966, 1773.
 46. a) Chang, S. -J.; Ravi Shankar, B. K.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 4226. b) Fang, F. G.; Maier, M. E.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 831. c) Coates, R. M.; Kang, H. -Y. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2065.
 47. a) Kaufman, G. M.; Smith, J. A.; Vander Souw, G. G.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 935. b) Creary, X. *Org. Synth.* 1986, 64, 207.
 48. Shi, G.; Xu, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 607.
 49. a) House, H. O.; Blankley, C. J. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 53. b) Blankley, C. J.; Sauter, F. J.; House, H. O. *Org. Synth.* 1969, 49, 22.
 50. a) Sen, R.; Carriker, J. D.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3214. b) Sen, R.; Widlanski, T. S.; Balogh-Nair, V.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5160. c) Keilbaugh, S. A.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3283.
 51. Corey, E. J.; Myers, A. G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3559.
 52. a) Clive, D. L. J.; Daignault, S. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3801. b) Corey, E. J.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5574.
 53. Ok, H.; Caldwell, C.; Schroeder, D. R.; Singh, A. K.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2275.
 54. Zimmerman, H. E.; Bunce, R. A. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3377.
 55. Kline, T. B.; Nelson, D. L.; Nambodiri, K. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 950.
 56. Iida, T.; Hori, K.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Heterocycles* 1994, 38, 1839.
 57. Ouhia, A.; René, L.; Badet, B. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5509.
 58. a) Womack, E. B.; Nelson, A. B. *Org. Synth. Coll. Vol. 3.* 1955, 392. b) Searle, N. E. *Org. Synth. Coll. Vol. 4.* 1963, 424.
 59. Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* 1975, 31, 227.
 60. Thorsett, E. D. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 1875.
 61. a) Curphey, T. J.; Daniel, D. S. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4666. b) Nishimura, M.; Nakada, H.; Takase, S.; Katayama, A.; Goto, T.; Tanaka, H.; Hashimoto, M. *J. Antibiotics* 1989, 42, 549.
 62. Challis, B. C.; Latif, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 1005.
 63. Bestmann, H. J.; Soliman, F. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 947.
 64. Para preparar este compuesto ver: Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. -M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 1180. También con nuestra nueva metodología: ver la parte experimental de esta tesis.
 65. Ouhia, A.; René, L.; Guilhem, J.; Pascard, C.; Badet, B. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1641.
 66. Para preparar este compuesto ver: Doyle, M. P.; Kalini, A. V. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2179.
 67. Kido, F.; Yamaji, K.; Abiko, T.; Kato, M. *J. Chem. Res. (S)* 1993, 18.
 68. Marino, J. P., Jr.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 840.
 69. Wydyla, J.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 244.

70. Fink, J.; Regitz, M. *Synthesis* 1985, 569.
71. a) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, 1986. b) Regitz, M.; en Patai, *The Chemistry of Diazonium and Diazocompounds*, Pt. 2; Wiley: NY, 1978, 751.
72. a) Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1994, 89, 57. b) Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1994, 91, 145. c) Frøyen, P. *Synth. Commun.* 1995, 25, 958. d) Frøyen, P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5359.
73. a) Appel, R.; Knoll, F.; Veltmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 315. b) Appel, R.; Veltmann, H. *Tetrahedron Lett.* 1977, 399. c) Appel, R.; Knoll, F.; Schöler, H. -F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 701.
74. Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1995, 102, 253.
75. a) Lee, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3440. b) Bestmann, von Hans-Jürgen; Mott, L. *Liebigs Ann. Chem.* 1966, 693, 132.
76. Castro, B.; Dormoy, J. B. *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 3034.
77. Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1994, 89, 57.
78. Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1994, 91, 145.
79. a) Hashimoto, S.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1981, 54, 2227. b) Ramaiah, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4991.
80. Caputo, R.; Corrado, E.; Ferreri, C.; Palumbo, G. *Synth. Commun.* 1986, 16, 1081.
81. Ohmori, H.; Maeda, H.; Kikuoka, M.; Maki, T.; Masui, M. *Tetrahedron* 1991, 47, 767.
82. Frøyen, P. *Synth. Commun.* 1995, 25, 958.
83. Frøyen, P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5359.
84. Barstow, L. E.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1305.
85. a) Yamada, S.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1971, 3595. b) Wieland, Th.; Soeliger, A. *Chem. Ber.* 1971, 104, 3992. c) Takeuchi, Y.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1974, 22, 832. d) Takeuchi, Y.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1974, 22, 841. e) Appel, R.; Bäumer, G.; Strüver, W. *Chem. Ber.* 1975, 108, 2680. f) Appel, R.; Bäumer, G.; Strüver, W. *Chem. Ber.* 1976, 109, 801. g) Manhas, M. S.; Amin, S. G.; Ram, B.; Bose, A. K. *Synthesis* 1976, 689. h) Gawne, G.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5669. i) Ramage, R. in *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, 1979, 511.
86. a) Appel, R.; Bäumer, G.; Strüver, W. *Chem. Ber.* 1976, 109, 801. b) Manhas, M. S.; Amin, S. G.; Ram, B.; Bose, A. K. *Synthesis* 1976, 689.
87. Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K. *Helv. Chim. Acta*, 2001, 84, 1112.
88. a) Yamato, E.; Sugasawa, S. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4383. b) Appel, R.; Kleinstück, R.; Zichn, K. D. *Chem. Ber.* 1971, 104, 1030.
89. a) Appel, R.; Kleinstück, R.; Zichn, K. D. *Chem. Ber.* 1971, 104, 1030. b) Jaunin, R.; Arnold, W. *Helv. Chim. Acta* 1973, 56, 2569.
90. Appel, R.; Kleinstück, R.; Zichn, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 132.
91. Appel, R.; Kleinstück, R.; Zichn, K. D. *Chem. Ber.* 1971, 104, 1355.
92. Teichmann, H.; Thai, A. *Z. Chem.* 1977, 17, 93.
93. a) Appel, R.; Kleinstück, R.; Zichn, K. D.; Knoll, F. *Chem. Ber.* 1970, 103, 3631. b) Ross, B.; Roetz, K. P. *Chem. Ber.* 1974, 107, 2720.
94. Pinker, I.; Kovács, J.; Messmer, A. *Carbohydrate Res.* 1977, 53, 117.
95. Appel, R.; Zichn, K. D.; Warning, K. *Chem. Ber.* 1973, 106, 2093.

96. Appel, R.; Warning, K.; Ziehn, K. D. *Chem. Ber.* 1974, 107, 698.
97. Ried, W.; Kothe, R.; Schweitzer, R.; Höhle, A. *Chem. Ber.* 1976, 109, 2921.
98. Appel, R.; Warning, K.; Ziehn, K. D. *Chem. Ber.* 1973, 106, 3450.
99. Appel, R.; Warning, K. *Chem. Ber.* 1975, 108, 1437.
100. Braun, J. v.; Jostes, F.; Heymons, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* 1927, 60, 92.
101. a) Schweizer, E. E.; Creary, W. S.; Light, K. K.; Schaffner, E. T. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 212. b) Ponpipom, M. M.; Hanessian, S. *Carbohydr. Res.* 1971, 18, 342. c) Hanessian, S.; Ponpipom, M. M.; Lavallée, P. *Carbohydr. Res.* 1972, 24, 45. d) Hanessian, S.; Massé, R.; Capmeau, M. L. *J. Antibiot.* 1977, 30, 893. e) Hanessian, S.; Lavallée, P. *Carbohydr. Res.* 1973, 28, 303. f) Hanessian, S.; Lavallée, P. *J. Antibiot.* 1972, 25, 683. g) Hanessian, S.; Ducharme, D.; Massé, R.; Capmeau, M. L. *Carbohydr. Res.* 1978, 63, 265. h) Bose, A. K.; Lal, B. *Tetrahedron Lett.* 1973, 3937. i) Sugimoto, O.; Mori, M.; Tanji, K. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7477. j) Sugimoto, O.; Mori, M.; Moriya, K.; Tanji, K. *Helv. Chim. Acta*, 2001, 84, 1112.
102. a) Brett, D.; Downie, I. M.; Lee, J. B. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 855. b) Crisol, S. J.; Strom, R. M.; Stull, D. P. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1150. c) Birkenmeyer, R. D.; Kagan, F. *J. Med. Chem.* 1970, 13, 616. d) Axelrod, E. H.; Milne, G. N.; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2139. e) Anisuzzaman, M.; Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.* 1978, 61, 511. f) Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2289. g) Herr, M. E. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 310. h) Beachman, L. M. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3100. i) Haga, K.; Yoshikawa, M.; Kato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 3922. j) David, S.; de Sennyer, G. *Carbohydr. Res.* 1979, 77, 79. k) Regen, S. L.; Lee, D. P. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1669. l) Hodge, P.; Richardson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 622. m) Harrison, C. R.; Hodge, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 813. n) Downie, I. M.; Holmes, J. B.; Lee, J. B. *Chem. And Ind.* 1966, 900. ñ) Lee, J. B.; Nolan, T. *J. Canad. J. Chem.* 1966, 44, 1331. o) Lee, J. B.; Downie, I. M. *Tetrahedron* 1967, 23, 359. p) Hooz, J.; Gilani, S. S. H. *Canad. J. Chem.* 1968, 46, 86. q) Downie, I. M.; Lee, J. B.; Matough, M. F. S. *Chem. Commun.* 1968, 1350. r) Castro, B.; Selve, C. *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 4368. s) Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *Chem. Commun.* 1968, 1358. t) Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1627. u) Snyder, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 5118. v) Castro, B.; Selve, C. *Bull. Soc. Chim. France* 1971, 2296. w) Boigegrain, R.; Castro, B.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2529. x) Brett, D.; Downie, I. M.; Lee, J. B.; Matough, M. F. S. *Chem. And Ind.* 1969, 1017. y) Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 403. z) Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1466. aa) Stork, G.; Jung, M. E.; Colvin, E.; Noel, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 3684. ab) Aneja, R.; Davies, A. P.; Knaggs, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1974, 67. ac) Georgoulis, C.; Ville, G. *Bull. Soc. Chim. France* 1975, 607. ad) Goering, H. L.; Trenbeath, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 5016. ae) Kocienski, P. J.; Cernigliaro, G.; Feldstein, G. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 353. af) Miller, R. D.; Schneider, M.; Dolce, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8469. ag) Aneja, R.; Davies, A. P.; Knaggs, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1973, 110. ah) Lee, J. B.; Nolan, T. *J. Tetrahedron* 1967, 23, 2789. ai) Castro, B.; Chapleur, Y.; Gross, B. *Bull. Soc. Chim. France* 1973, 3034. aj) Hunt, L.B.; MacSweeney, D. F.; Ramage, R. *Tetrahedron* 1971, 27, 1491. ak) Barry, C. N.; Evans, S. A. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 661.
103. a) Hata, T.; Yamamoto, I.; Sekine, M. *Chem. Lett.* 1975, 977. b) Florent, J. C.; Monneret, C.; Khuong-Huu, Q. *Tetrahedron* 1978, 34, 909. c) Ashayev, A. V.; Krayevsky, A. A.; Smrt, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1979, 44, 792. d) Yamamoto, I.; Sekine, M.; Hata, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1980, 306. e) Adachi, T.; Arai, Y.; Inoue, I. *Carbohydr. Res.* 1980, 78, 66.

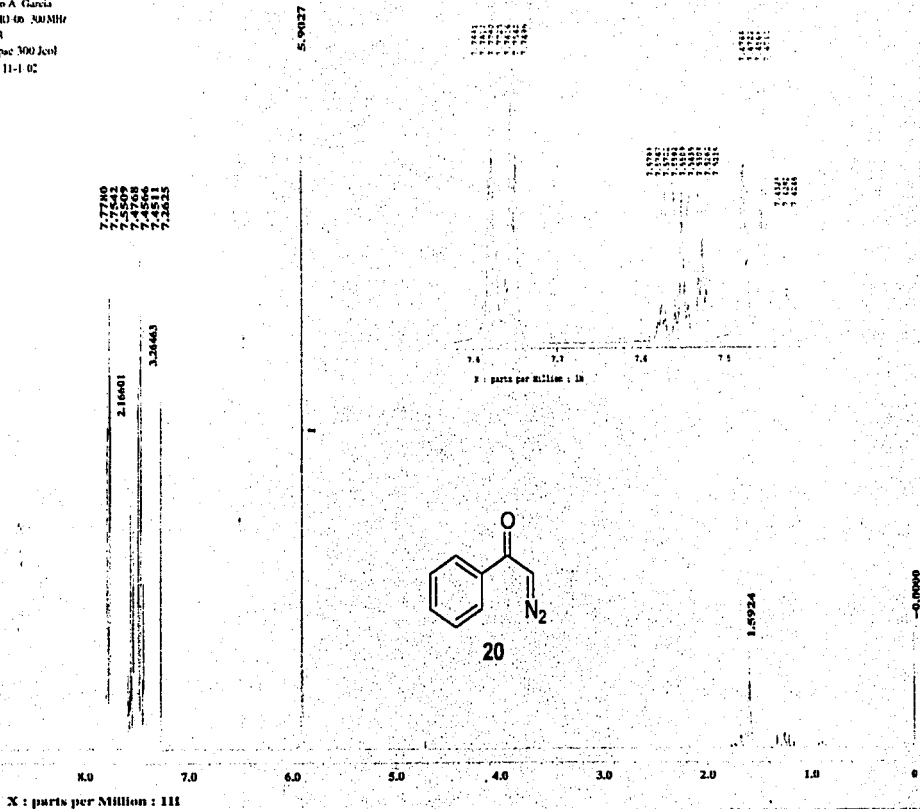
104. a) Friederang, A. W.; Tarbell, D. S. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3797. b) Castro, B.; Chapleur, Y.; Gross, B.; Selve, C. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5001. c) Castro, B.; Selve, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 2296. d) Chapleur, Y.; Castro, B.; Gross, B. *Synth. Commun.* 1977, 7, 143.
105. a) Brett, D.; Downie, I. M.; Lee, J. B. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 855. b) Mizumo, A.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Sintesis* 1980, 1007.
106. Miyano, S.; Ushiyama, H.; Hashimoto, H. *Nipón Kagaku Kaishi* 1977, 138.
107. a) Appel, R.; Kleinstück, R. *Chem. Ber.* 1974, 107, 5. b) Fukase, H.; Mizokami, N.; Horii, S. *Carbohydr. Res.* 1978, 60, 289. c) Kametani, T.; Rigawa, Y.; Ihara, M. *Tetrahedron* 1979, 35, 313.
108. Dean, J. A.; *Lange. Manual de Química*; Tomo IV: 13ª Edición (Primera Edición en Español); McGraw-Hill. 1989.
109. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*; 7a Edition. Green, D. W.: Editor. McGraw-Hill. 1998.
110. a) Hofmann, A. W. *Proc. R. Soc. London* 1859, 10, 186. b) Hofmann, A. W. *Proc. R. Soc. London* 1850, 11, 292.
111. Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1.
112. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 935.
113. a) Brunn, E.; Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1969, 8, 513. b) Mitsunobu, O.; Iguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 2327.
114. a) Alfredsson, G.; Garegg, P. J. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 1973, 27, 724. b) Grynkiewicz, G.; Burynska, H. *Tetrahedron* 1976, 32, 2109. c) Gliogorjevic, M.; Gasic, M. J. *Bull. Soc. Chim. Beograd* 1976, 41, 353.
115. Aneja, R.; Davies, A. P.; Harkes, A.; Knaggs, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1974, 963.
116. Nosotros realizamos los experimentos de ^{13}C y ^1H NMR para el ácido benzoico y la NBS.
117. Perrin, D. D.; *Purification of Laboratory Chemicals*: Third Edition; Armarego, W. L. F. 1989.
118. Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI: Technical Information Bulletin No. AL-180.

ANEXOS

Espectro I

Instituto de Química, UNAM

Dr. Raymundo Cruz
Mario A. García
MAREL-06 300MHz
CDCl₃
Eclipse 300 Jov
EHS 11-1 02



Espectro II

Instituto de Química, UNAM

Dr. Raymundo Cruz

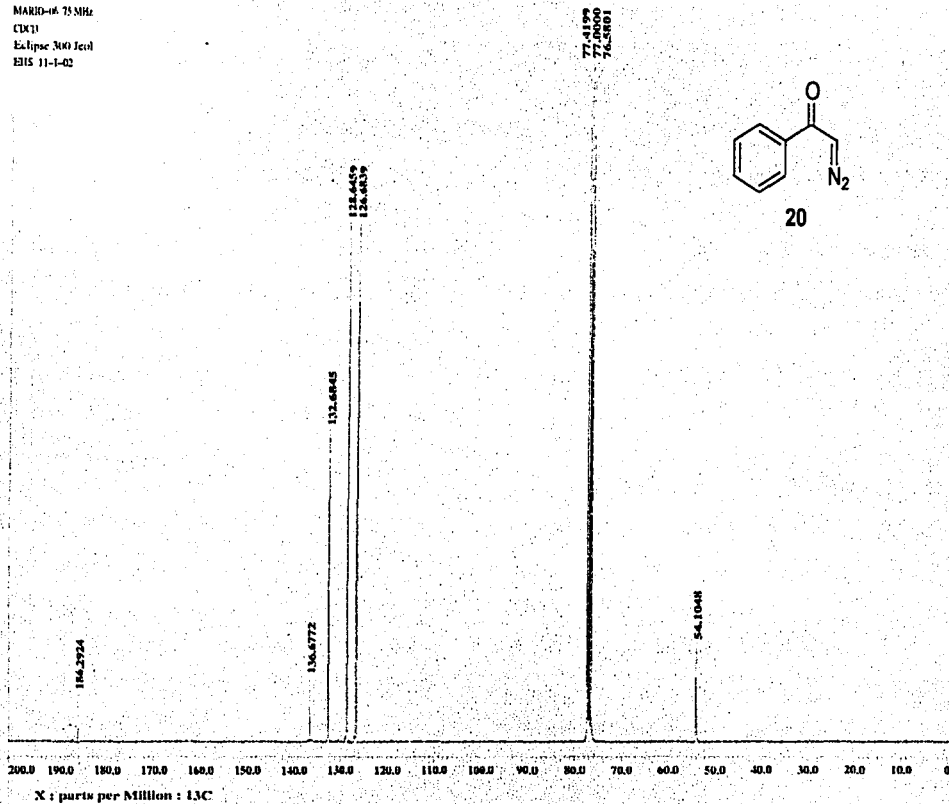
Mario A. García

MARID-06 75 MHz

CDCl₃

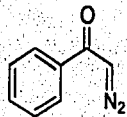
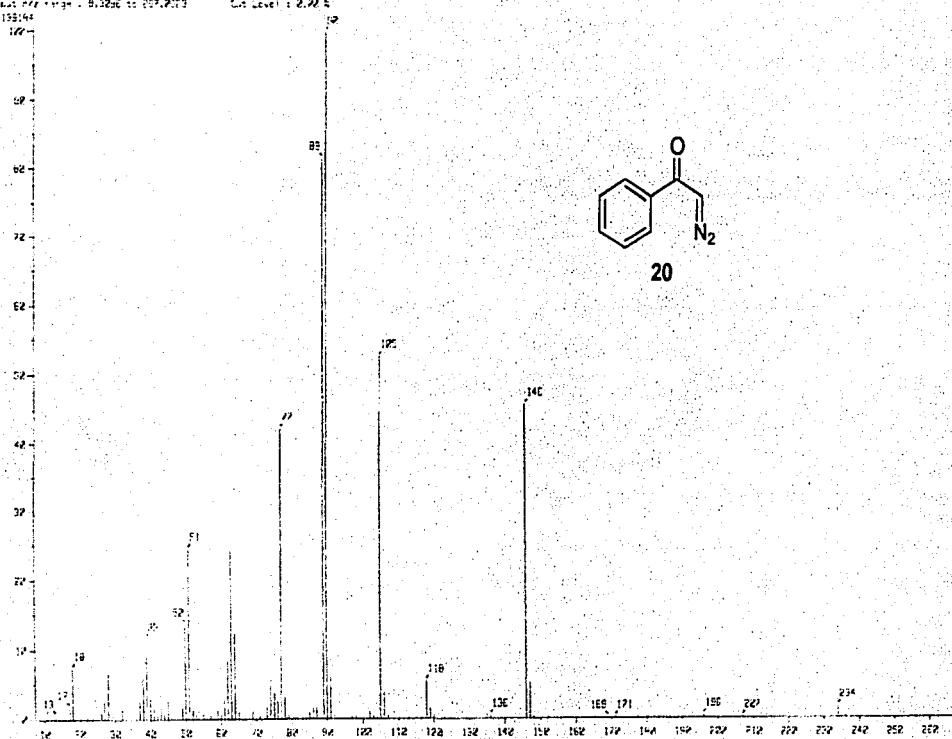
Eclipse 300 Jcd

EH5 11-1-02



Espectro III

Mass Spectrum 1
Date: 10/10/2007 10:00:00
Sample: 005
Scan: 10
Ion Mode: EI
Scan Rate: 10000
Acquisition Time: 10.000 min
Temp: 300.0 deg.C
Molecular Weight: 122.12 (C₇H₇N₂O)
MW: 122.1227
Int.: 352.49
Scan Range: 5.326 to 207.937
4193164
Cut Level: 2.00 eV



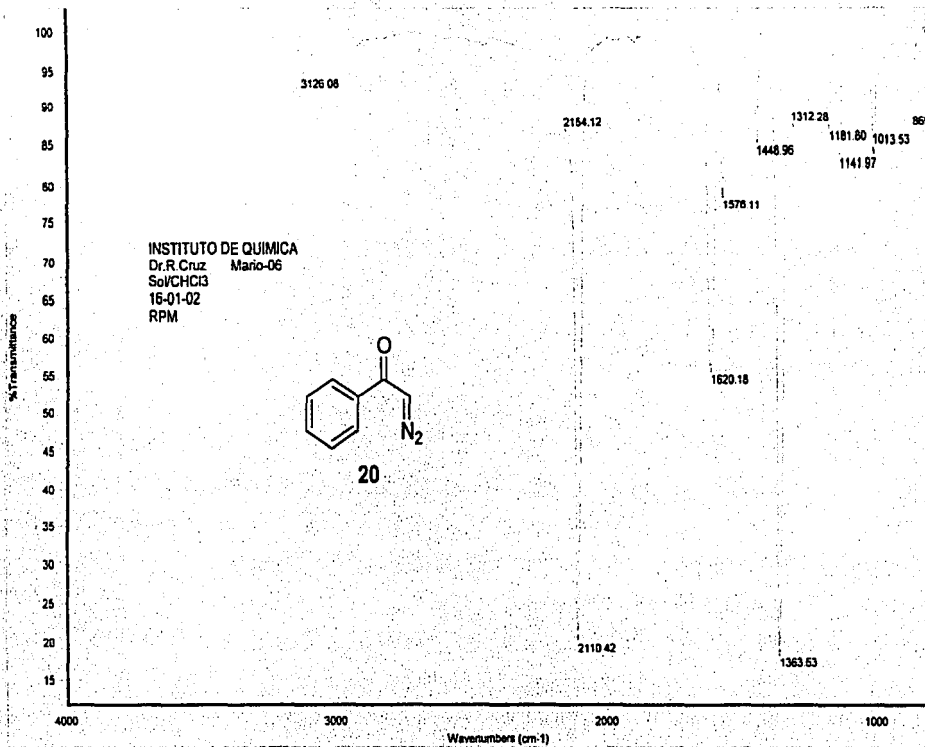
20

Espectro IV



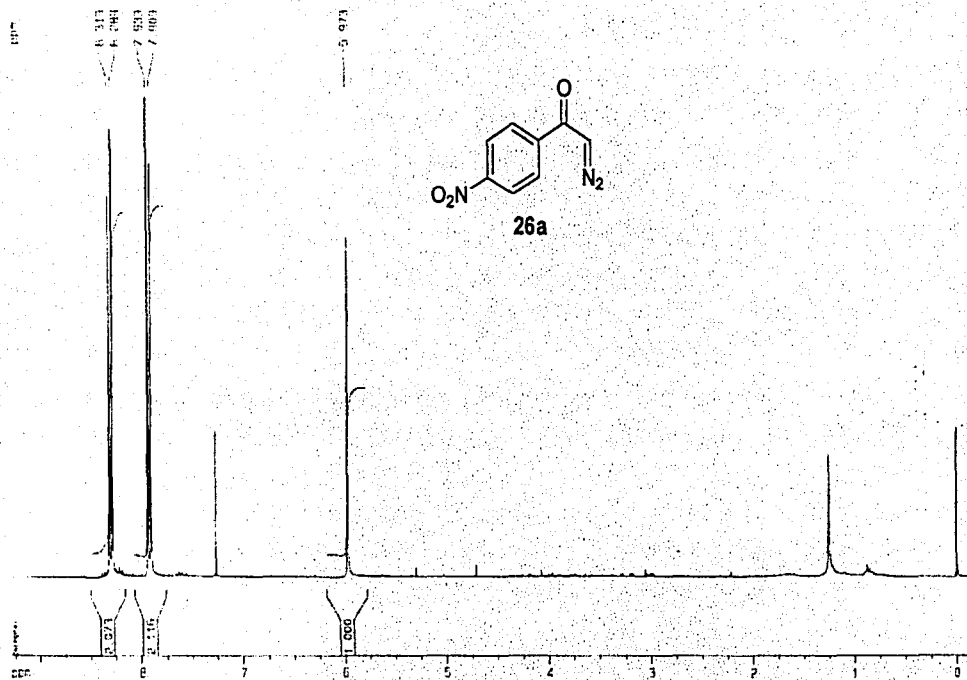
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



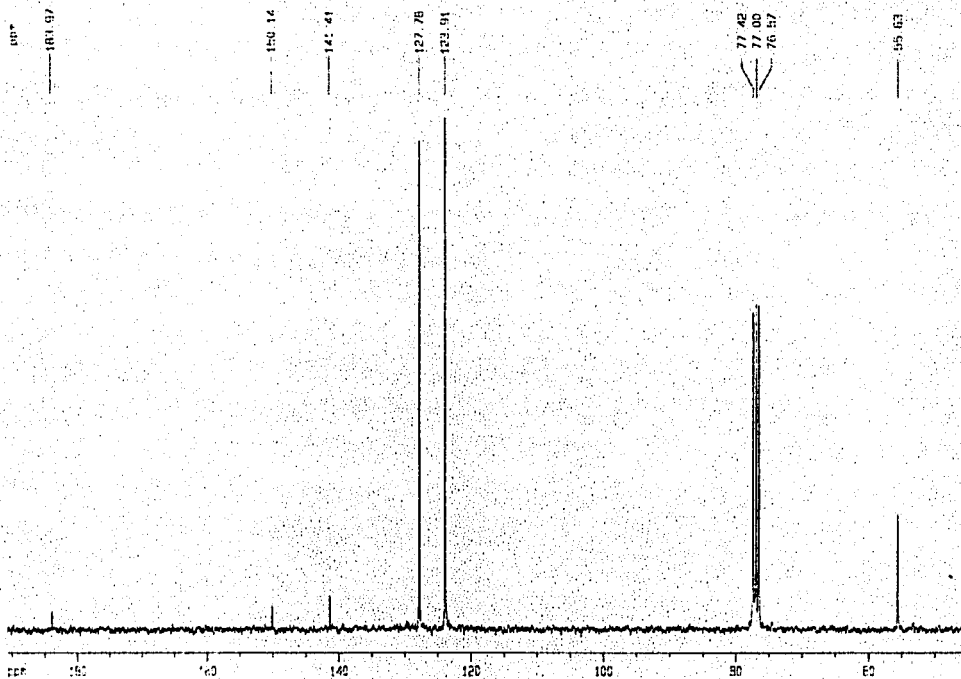
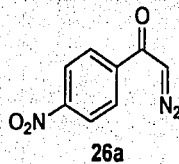
Espectro V

Q-20-Miranda 94410-46
Experimento: Proton
Solvente: DMS-d
Bruker-300-MHz



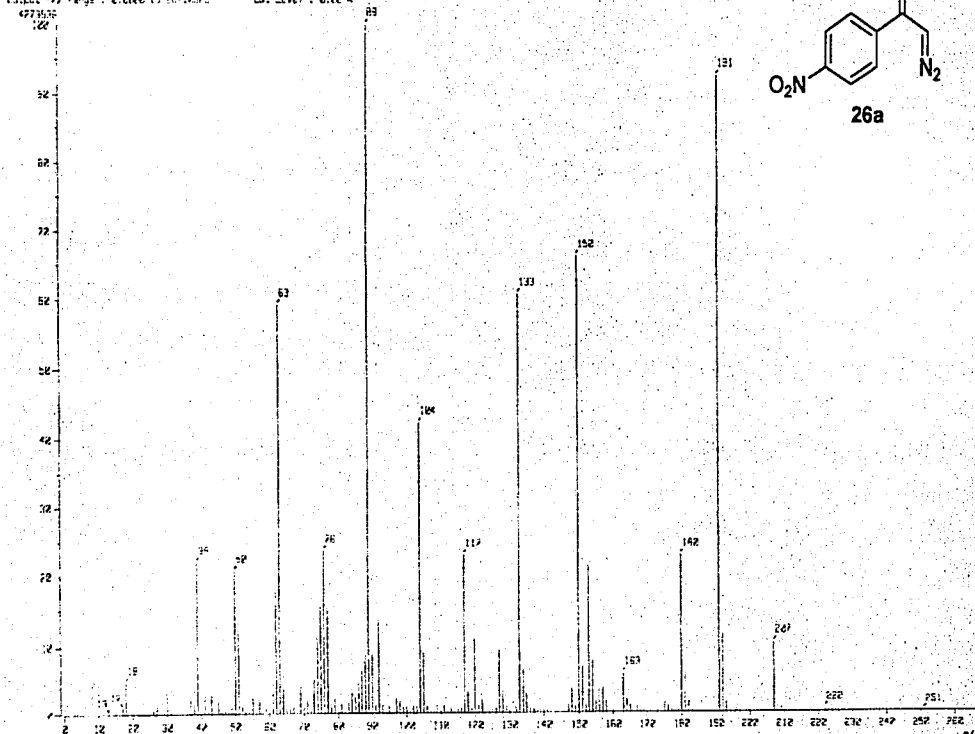
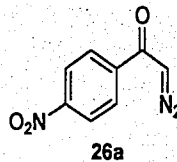
Espectro VI

Dr. Edmundo Méndez **
Externo al Hospital
Buenos Aires
Buenos Aires



Espectro VII

* Mass Spectrum *
 Date: 2007-07-10 10:25:26
 Sample Name: 49
 Inlet: 200°C
 Detector: FID
 Ion Mode: FID
 Scan Rate: Normal (200000000)
 Temp: 42.7 deg.C
 MS: 49.0000
 MS: 49.0000
 MS: 49.0000
 Output range: 2.0000 to 167.2573
 Cut Level: 8.00 k



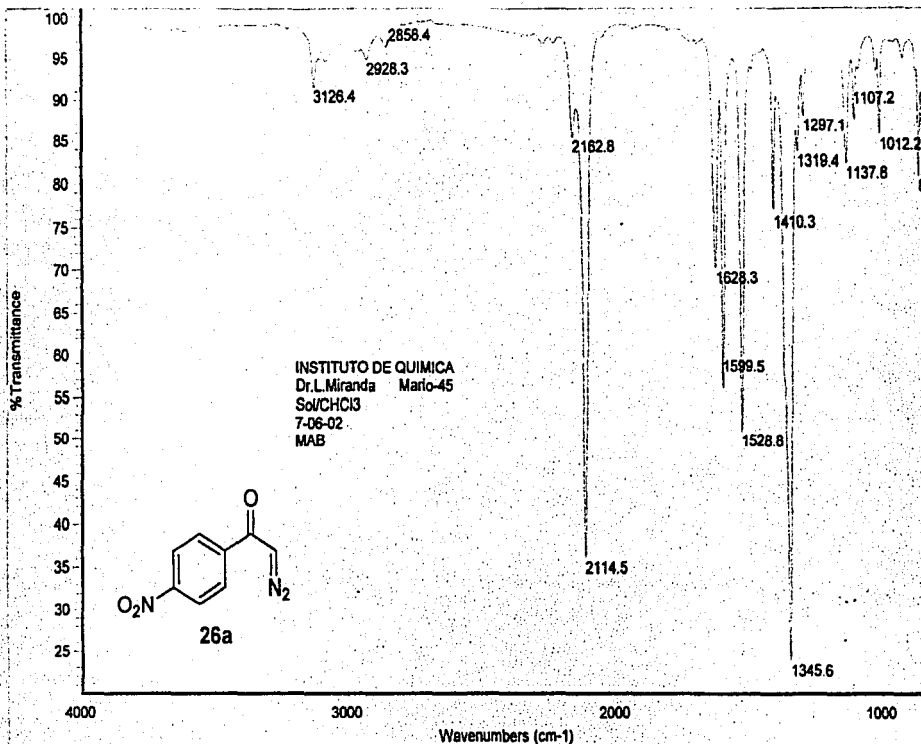
49773532
 2007-07-10 10:25:26

Espectro VIII



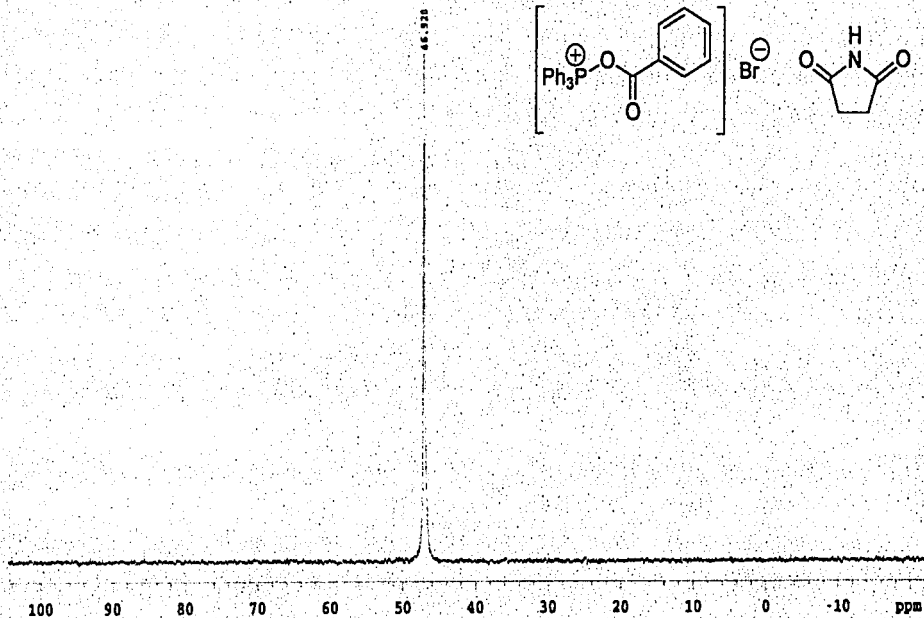
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



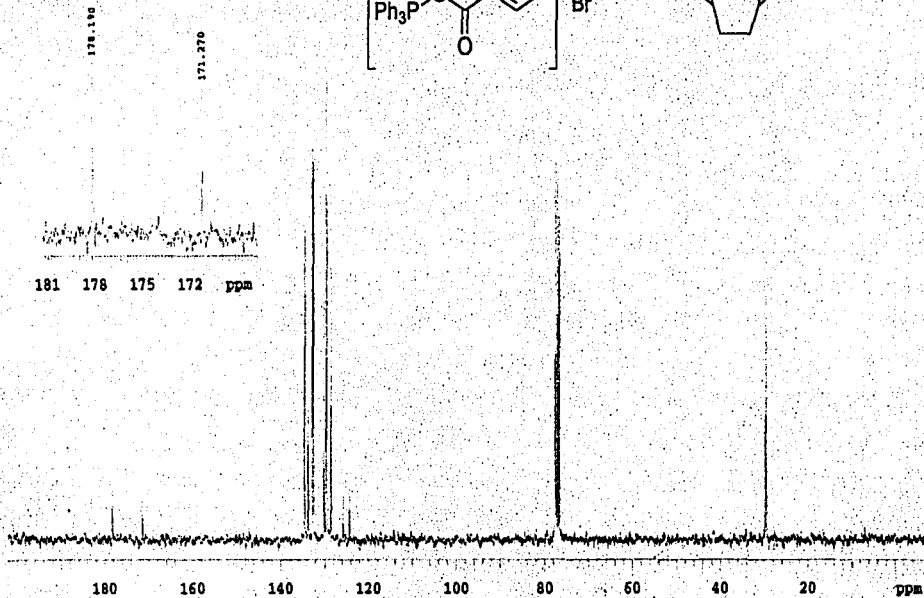
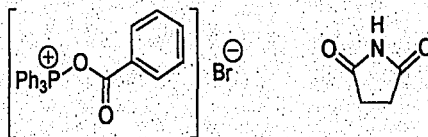
Espectro IX

U.N.A.M. Instituto de Química ICH
Dr. R. Cruz Mario82
121.6 MHz
disolvente: CDCl₃
temp=0 C
31P



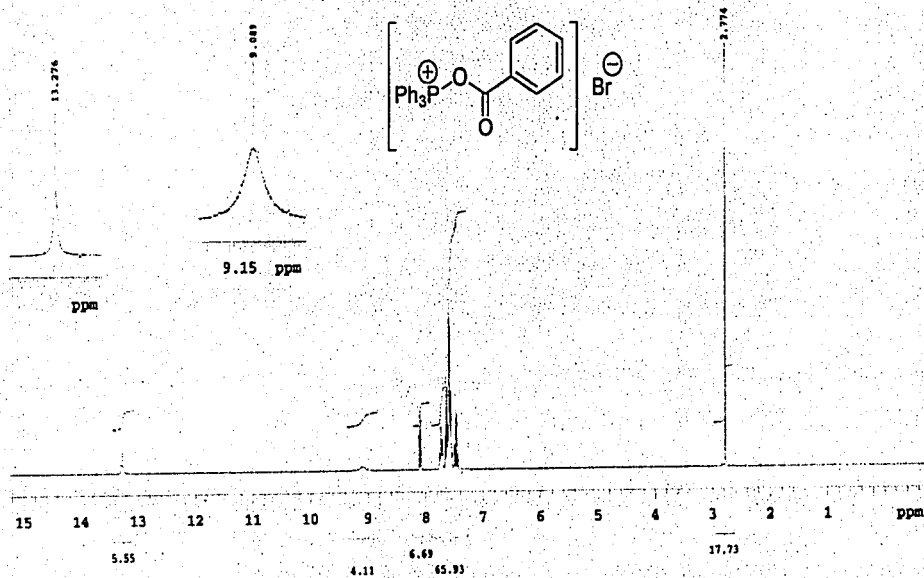
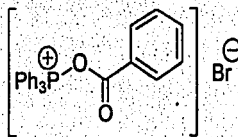
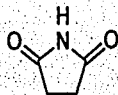
Espectro X

U.N.A.M. Instituto de Química ICM
Dr. E. Cruz mar1082
75 MHz
disolvente:CDCl3
temp=0 C



Espectro XI

U.N.A.M. Instituto de Quimica ICM
 Dr. R. Cruz marlo 82
 300 MHz
 disolvente: CDCl₃
 temp=0 C



Esquema XII



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

