



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE SÍNTESIS DE  
HETEROCICLOS A PARTIR DE DIAZOCOMPUESTOS  
COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN

*TRABAJO MONOGRÁFICO DE  
ACTUALIZACIÓN*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A:

IAN ELIZALDE GARCÍA

CD. MX. 2019





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:**           **Profesor: Nayeli López Balbiaux**

**VOCAL:**               **Profesor: Paola Malinalli Hernández Hernández**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Mario Alfredo García Carrillo**

**1er. SUPLENTE:**     **Profesor: Elizabeth Reyes López**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Cesar Augusto Fernandez Gijón**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

### **ASESOR DEL TEMA:**

**MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO**

(nombre y firma)

### **SUSTENTANTE:**

**IAN ELIZALDE GARCÍA**

(nombre (s) y firma (s) )

## DEDICATORIAS

## Índice

Abreviaturas.....	4
1 Resumen .....	6
2 Introducción.....	7
2.1 Impotancia de Compuestos Heterocíclicos.....	7
2.2 Indoles.....	8
2.3 Isoquinolinas .....	9
2.4 Furanos.....	10
2.5 Pirroles .....	11
2.6 Piridinas.....	12
2.7 Oxazoles .....	13
2 Objetivos .....	15
2.1 General.....	15
2.2 Particulares .....	15
3 Síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos a partir del uso de diazocompuestos.....	16
3.1. Síntesis de Indoles.....	16
3.2 Síntesis de Quinolinas e Isoquinolinas .....	27
3.3 Síntesis de Pirroles .....	38
3.4 Síntesis de Piridina .....	41
3.5 Síntesis de Furanos .....	44
3.6 Síntesis de Oxazoles .....	49
4 Conclusiones .....	52
5 Referencias y Bibliografía.....	53

## Abreviaturas

Ac = Acetilo

AgSbF<sub>6</sub> = Hexafluoruro de antimonio plata

Ar = Arilo

Bn = Bencilo

°C = Grados Celsius

Cp = Ciclopentadienilo

DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DCE = Dicloroetano

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfoxido

Equiv = Equivalente

Et = Etilo

EtOH = Etanol

h = Horas

H<sub>2</sub>O = Agua

HOAc = Ácido acético

Ir = Iridio

LSD = Dietilamida de ácido lisérgico

Me = Metilo

MeCN = Acetonitrilo

MeOH = Metanol

min = minutos

mL = Mililitros

Ph = Fenilo

Piv = Pivaloilo

PivOH = Ácido Piválico

PPh<sub>3</sub> = Trifenilfosfina

Pr = Propilo

Rh = Rodio

tbu = *tert*-butilo

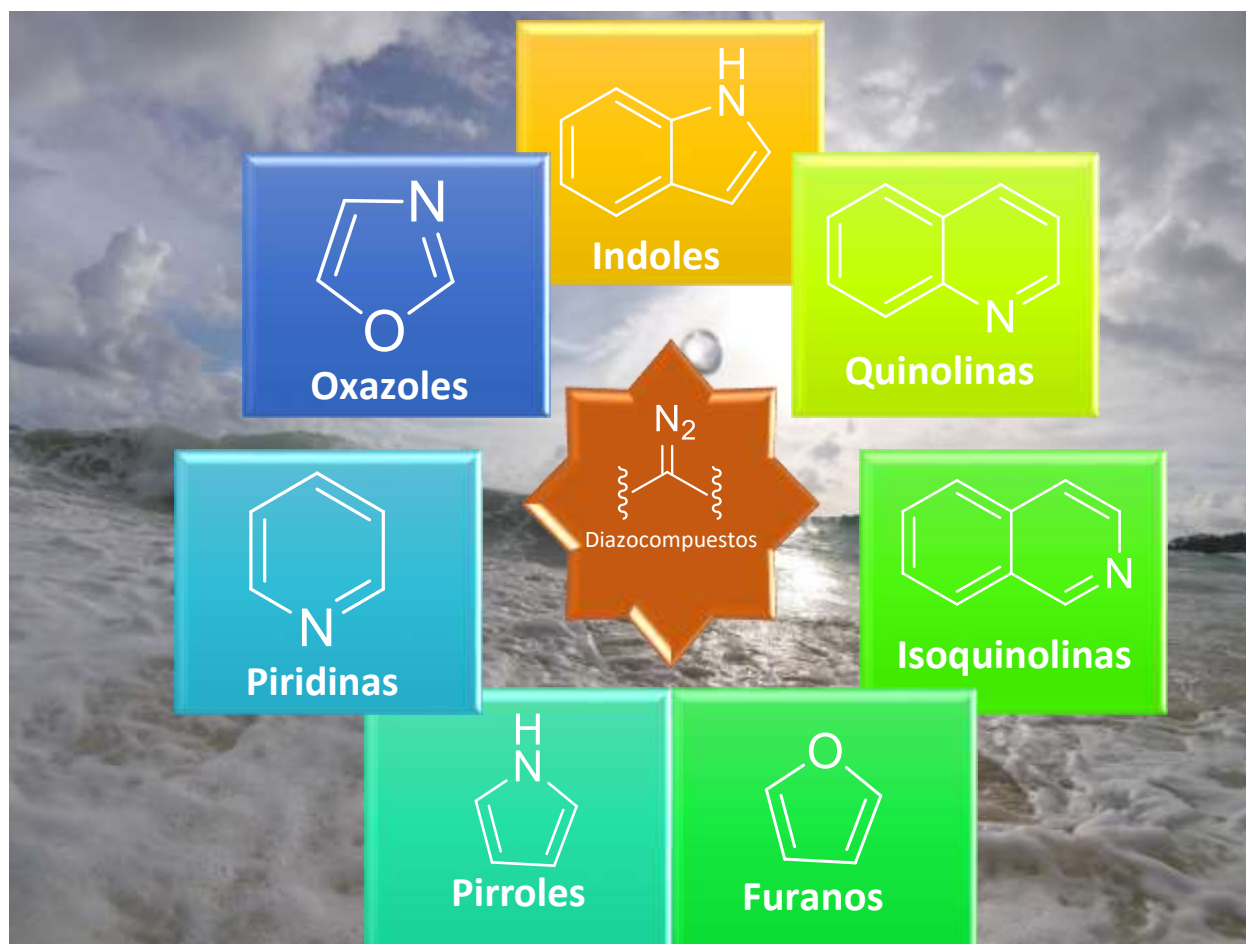
Tf = Trifluorometilsulfonilo

TFAA = Anhidrido Trifluoroacético

TFE = 2,2,2-Trifluoroetanol

## 1 Resumen

El presente trabajo ofrece una revisión comprensiva reciente al continuo desarrollo de síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos a partir de diazocompuestos para mostrar su potencial como un bloque de construcción en la química orgánica.





## 2 Introducción

El obtener compuestos biológicamente activos y sus intermediarios de manera práctica y económica es un objetivo desafiante para los químicos orgánicos. Donde generalmente se busca desarrollar métodos con materias primas asequibles. Una alternativa que ha alcanzado un progreso sustancial es la de modificar los métodos ya existentes de manera que se conviertan en económicos, prácticos y que sean amigables al medio ambiente (lo que se conoce como *green chemistry*).<sup>1</sup>

En este trabajo se describen diferentes ejemplos de métodos de síntesis de compuestos heterocícllos aromáticos mediante el uso de diazocompuestos como uno de los materiales de partida. Se describen brevemente los diferentes acercamientos a cada uno de estos procesos y las condiciones experimentales que los conllevan. El uso de diazocompuestos como una materia prima valiosa en cada uno de los métodos de síntesis de heterocícllos.

De esta manera se mencionan diferentes investigaciones realizadas para producir indoles, quinolinas e isoquinolinas, furanos, pirroles, piridinas y oxazoles. Más aún, se describe la utilidad e importancia que tienen cada uno de estos compuestos en el desarrollo de productos con aplicación e impacto en nuestra sociedad.

### 2.1 Importancia de Compuestos Heterocíclicos

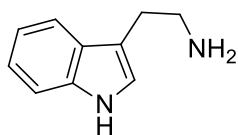
Los compuestos heterocíclicos, incluyendo sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos, están presentes en todos los productos naturales y en moléculas funcionales que han sido sintetizadas. Además, tienen varias aplicaciones en la química orgánica como por ejemplo en la química medicinal o en la ciencia de materiales<sup>2</sup>. Por mencionar otro ejemplo, los compuestos heterocíclicos que contienen Nitrógeno han atraído considerable atención debido a su amplio rango de propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas. Estos compuestos ofrecen un alto grado de diversidad estructural y están probados de ser útiles como agentes terapéuticos<sup>3</sup>. De manera que los métodos convencionales para su preparación han estado en constante

actualización y son remplazados por los nuevos que son más eficientes y sustentables que los métodos clásicos. En consecuencia, el desarrollo de nuevas metodologías para la rápida construcción de compuestos cíclicos representa uno de los mayores retos en la investigación de la química orgánica.

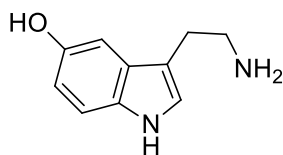
Dentro de los métodos que se informan encontramos procedimientos ecológicos que son altamente económicos en la preparación de compuestos heterocíclicos. También están los procesos sintéticos de un solo paso (*one-pot*), que tienen grandes ventajas experimentales para acceder a moléculas funcionales. Así mismo, hay un número de reacciones reportadas donde ningún metal es utilizado para catalizar la reacción, resultando en la producción de agentes biológicos activos sin tener la contaminación de estos metales de transición. En la mayoría de los casos se menciona la utilidad que tienen dichas moléculas, ya sea como catalizadores quirales, candidatos para medicamentos e incluso intermediarios farmacéuticos<sup>4</sup>, entre muchas otras.

## 2.2 Indoles

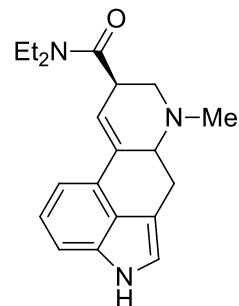
El indol es uno de los heterocícllos más abundantes y con mayor relevancia, el cual ha sido encontrado en una variedad de productos naturales, utilizado en agroquímicos, productos farmacéuticos y materiales funcionales orgánicos<sup>5</sup> (Esquema 1), los cuales han tenido una gran aplicación en la industria agrícola así como en la investigación médica. Algunos ejemplos son la Triptamina que es un neurotransmisor que contiene un indol como base en su estructura química, la Serotonina que también contiene al indol y está presente en numerosas funciones biológicas y por último la Dietilamida de ácido Lisérgico o LSD que es una conocida droga sicotrópica y que en algún momento fue utilizada en tratamientos psiquiátricos. El nombre de indol proviene de la combinación de las palabras *indigo* y *oleum* porque inicialmente el indol era preparado e identificado a partir de la reacción del colorante índigo con oleum.



A, Triptamina



B, Serotonina



C, Dietilamida de ácido Lisérgico (LSD)

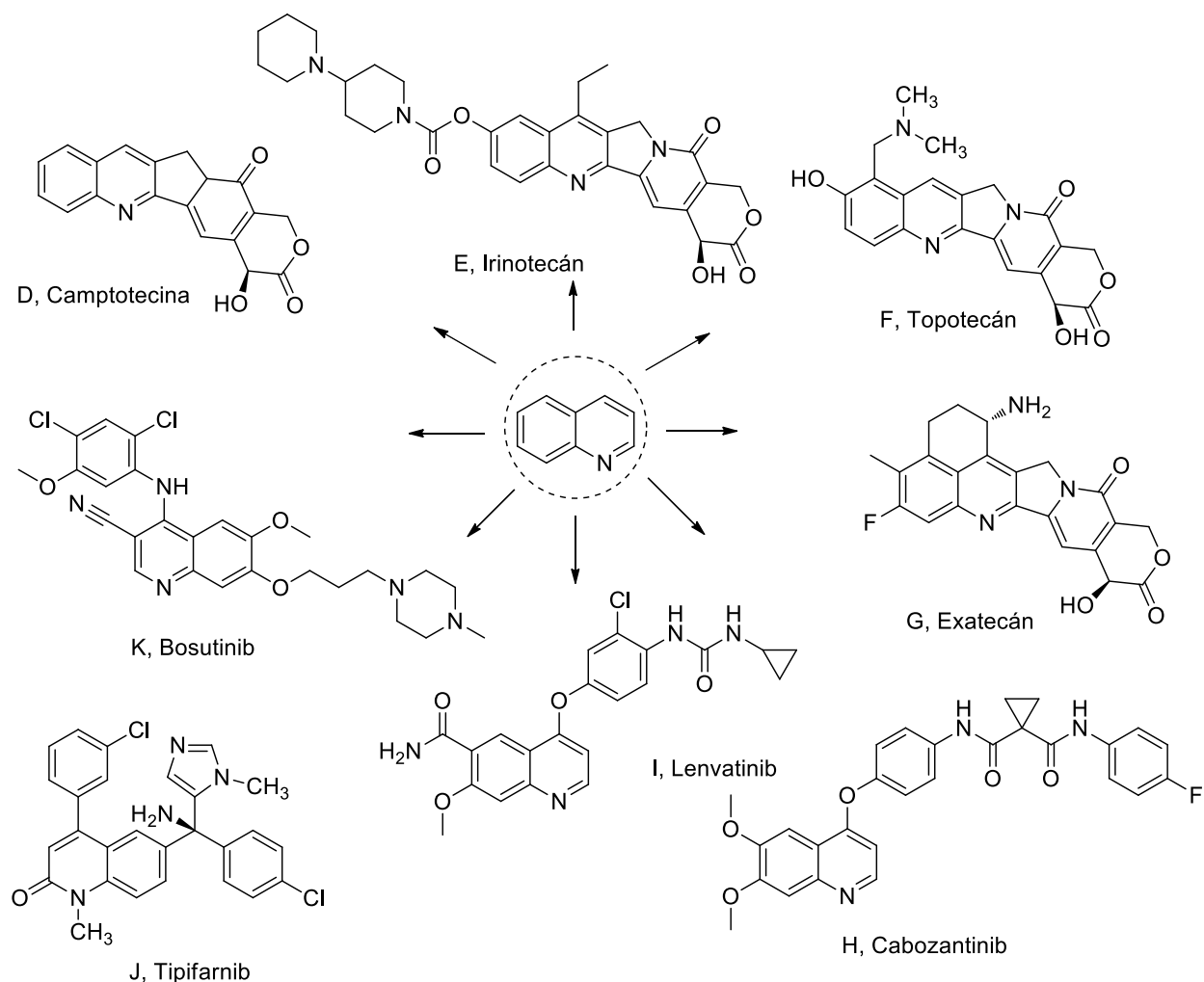
**Esquema 1.** Ejemplos de aplicaciones de derivados de indoles.

Cabe señalar que el indol es una de las estructuras privilegiadas con numerosos métodos de sintetización desarrollados como el clásico de Fischer.<sup>6</sup> Últimamente, se han reportado síntesis de indoles vía reacciones de ciclación o inserción con diazocompuestos catalizadas por metales de transición.

### 2.3 Quinolininas e Isoquinolininas

Las isoquinolininas son estructuras ampliamente encontradas en numerosos productos naturales, farmacéuticos y compuestos biológicamente activos. De manera similar, la quinolina también es un compuesto heterocíclico bien conocido; sin embargo, éste por sí mismo tiene pocas aplicaciones. En contraste, sus derivados son altamente útiles en diversas áreas como lo es la farmacéutica y están disponibles como fármacos. Los más destacados podrían ser los antimaláricos (Quinina, Quinidina, Cloroquina, Mefloquina, Amodiaquinina, Primaquina, etc), antivirales (Saquinavira), antibacteriales (fluroquinolones como Ciprofloxacina, Esparfoxacina, Gatifloxacina, etc), antimicótico (Clioquinol), vermífugo (Oxamniquina), anestésicos locales (Dibucaina), antiasmático (Montelukast), anticancerígenos (Camptotecina, Irinotecán, Topotecán, etc), antipsicóticos (Aripiprazol, Brexpiprazol, etc), antiglaucoma (Carteolol) y cardiotónicos (Vesnarinona).<sup>7</sup> Recientemente, tres inhibidores de proteína quinasa (Bosutinib, Lenvatinib y Cabozantinib) y un inhibidor de Farnesiltransferasa (Tipifarnib) fueron presentados como agentes anticancerígenos (Esquema 2).

Las estructuras de quinolina juegan un papel muy importante en el desarrollo de fármacos anticancerígenos y sus derivados han demostrado tener excelentes resultados a través de diferentes mecanismos de acción como inhibidores de crecimiento en el ciclo de la célula, apoptosis, inhibición de angiogénesis, disrupción en la migración de células y modulación de la respuesta de los receptores nucleares.

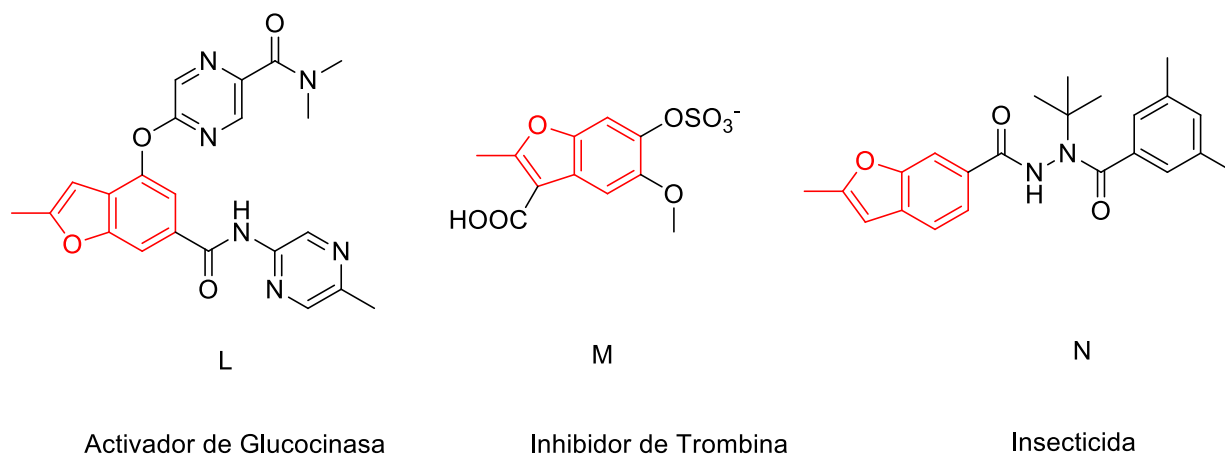


**Esquema 2.** Fármacos anticancerígenos que contienen Quinolina.<sup>8</sup>

## 2.4 Furanos

Los furanos son una importante clase de compuestos heterocíclicos. Esto se ilustra con el hecho de que son elementos clave para la fabricación de productos farmacéuticos y

agroquímicos. Las estructuras base de los furanos se hayan presentes en un amplio rango de fármacos con gran impacto como lo son medicamentos anti-VIH<sup>9</sup> y anti-cáncer.<sup>10</sup> En particular, compuestos que contienen dentro de su estructura núcleos de benzofuranos han encontrado varias aplicaciones en el desarrollo de activadores de glucocinasa,<sup>11</sup> inhibidores de trombina<sup>12</sup> y en insecticidas (Esquema 3).<sup>13</sup>

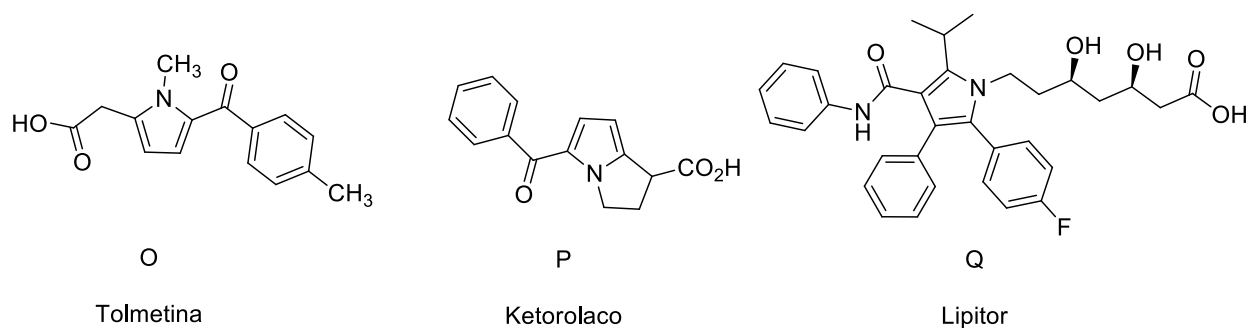


**Esquema 3.** Ejemplos de moléculas que contienen furanos.

## 2.5 Pirroles

Los pirroles constituyen una importante clase de heterocícllos en la química orgánica. Estos son unidades estructurales en varios productos naturales y farmacéuticos. Además, son intermediarios claves para la síntesis de una variedad de moléculas biológicamente activas. Un número importante de medicamentos han sido aprobados para uso terapéutico en humanos desde principios de la década de 1980, que contienen dentro de su estructura molecular anillos de pirroles.

Algunos ejemplos incluyen al medicamento líder en el mundo para disminuir los niveles de colesterol, la atorvastatina o también conocida como Lipitor<sup>14</sup>, además un medicamento para los tratamientos de la osteoartritis, la artritis reumatoide y el dolor posoperativo, la tolmetina y finalmente el ketorolaco el cual es un antiinflamatorio con actividad analgésica y antipirética (Esquema 4).

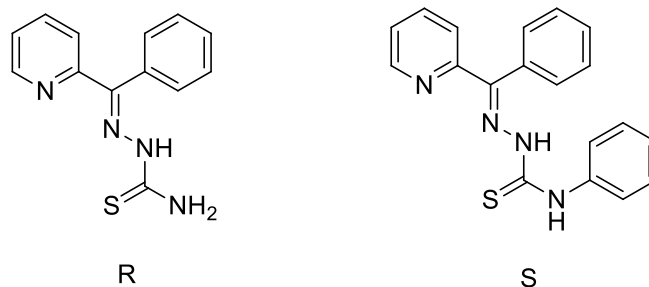


**Esquema 4.** Ejemplos de moléculas que contienen pirrol.

## 2.6 Piridinas

La piridina es un compuesto orgánico heterocíclico con la fórmula química  $C_5H_5N$ , el cual puede ser relacionado con la molécula de benceno con uno de los grupos C-H reemplazado por un átomo de Nitrógeno. Ésta tiene un sistema conjugado de seis electrones  $\pi$  exactamente como el benceno lo tiene y que están deslocalizados sobre el anillo aromático.

Entre algunas de las aplicaciones de la piridina y sus derivados tenemos: anti-virales, antioxidantes, anti-diabéticos, algunos con actividad anti-cancerígena, entre otros. Los compuestos R y S (Esquema 5) demostraron actividad antimalaria en el rango de medios a buenos. Además, se sugiere como un agente anticancerígeno al compuesto S.<sup>15</sup> De manera que estos derivados son moléculas químicas muy importantes con enormes aplicaciones biológicas. En Química medicinal medicas se puede remarcar que se tienen actividades de moderadas a excelentes en contra de un número de objetivos biológicos. Al cambiar los sustituyentes en la estructura de la piridina, los objetivos varían para combatir enfermedades microbiales, problemas virales y una variedad de células cancerígenas.

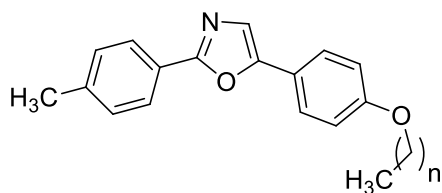


**Esquema 5.** Tiosemicarbazones, derivados de la piridina como medicamentos anticancer.

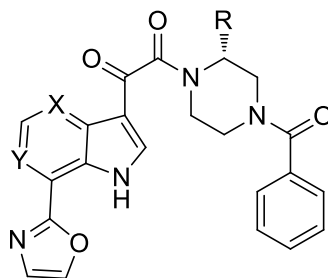
## 2.7 Oxazoles

El anillo oxazol que contiene átomos de nitrógeno y oxígeno es considerado como un escalón principal en el área de la farmacéutica.<sup>16</sup> La naturaleza única de esta estructura dota a sus derivados de diversas fuerzas de interacción débiles como puentes de hidrógeno, enlaces de coordinación, enlace ión-dipolo, fuerzas de van der Waals, etc. Por lo tanto compuestos basados en oxazol demuestran aplicaciones potenciales en ciencias como la medicina, la agricultura, así como en la química de materiales.<sup>17</sup>

Recientemente, una serie de investigadores<sup>18</sup> están concentrando sus estudios en compuestos de oxazol como agentes medicinales y puedan encontrar nuevos compuestos químicos con amplio espectro, alta bioactividad, baja toxicidad y excelentes propiedades farmacéuticas. De manera particular en la química farmacéutica los oxazoles podrían rápidamente acoplarse con una variedad de enzimas y receptores en sistemas biológicos y mostrar actividades antibacteriales y antivirales (Esquema 6).



Ox1,  $n = 3$   
 Ox2,  $n = 7$



Az1,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,  $R = H$   
 Az2,  $X = C-F$ ,  $Y = N$ ,  $R = H$

**Esquema 6.** Oxazoles como compuestos antibacteriales y antivirales.

Exámenes de bioactividad demuestran que el compuesto Ox2 dio una actividad antibacterial contra la *P. aeruginosa* y los compuestos Ox1 y Ox2 exhibieron una inhibición equivalente para la bacteria *Escherichia coli*.<sup>19</sup> De manera similar, los compuestos 4-azaindol (Az1 y Az2) que contienen fragmentos de oxazol fueron sintetizados y probados para su actividad anti-VIH-1.<sup>20</sup>



## 2 Objetivos

### 2.1 General

- Actualizar la información de la importancia de los diazocompuestos en la síntesis de heterocíclicos aromáticos con aplicaciones de alto impacto.

### 2.2 Particulares

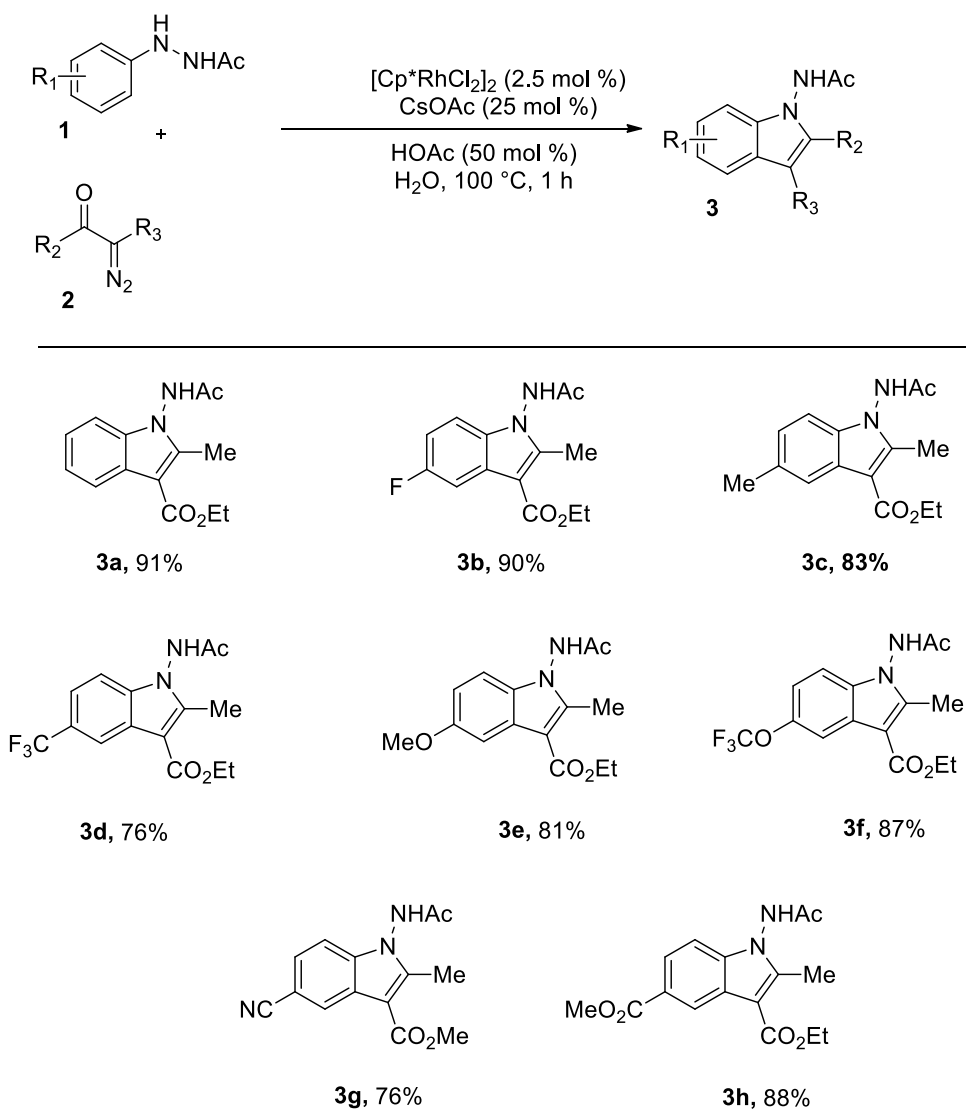
- Mencionar los últimos métodos de preparación que utilizan diazocompuestos como materia prima en los siguientes heterocíclicos:
  - Indoles
  - Quinolinas e Isoquinolinas
  - Pirroles
  - Piridina
  - Furanos
  - Oxazoles
- Acentuar la importancia de los diazocompuestos como materia prima en la síntesis de heterocíclicos.
- Ejemplificar las aplicaciones más importantes de los métodos encontrados para indoles, isoquinolinas, quinolinas, pirroles, piridinas, furanos y oxazoles.
- Indicar la importancia académica de los diazocompuestos en la química heterocíclica.

## 3 Síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos a partir del uso de diazocompuestos.

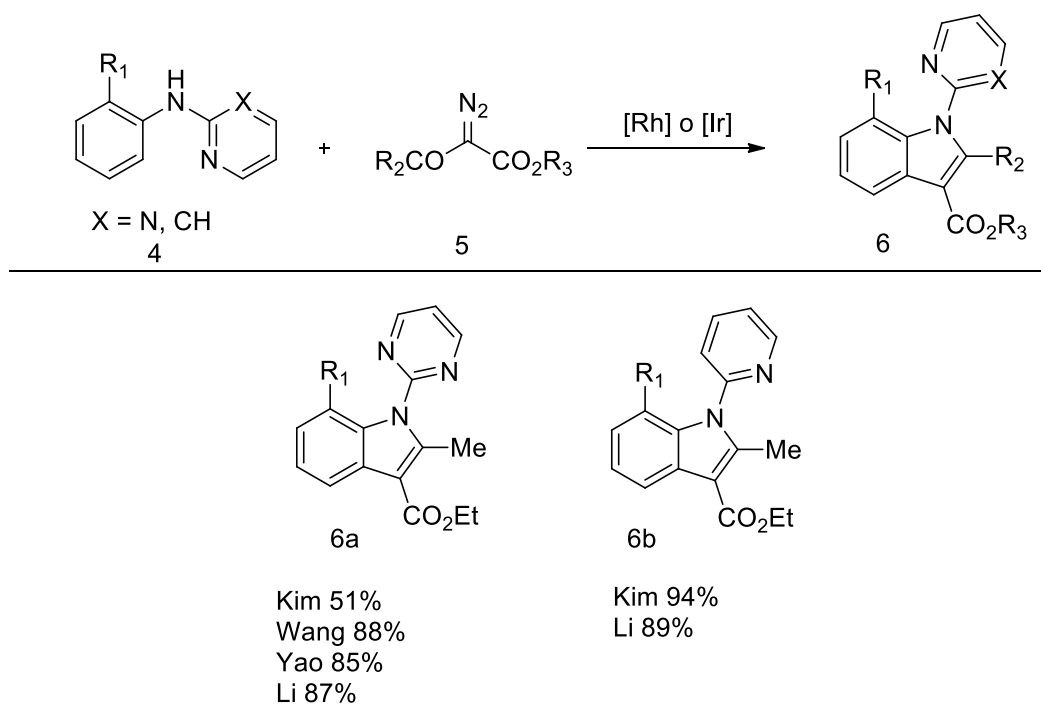
### 3.1. Síntesis de Indoles

En el año 2014, Wang y colegas describieron la síntesis de derivados de 1-aminoindol a partir de 2-acetil-1-arilhidracinas y diazocompuestos por medio de la activación de enlaces carbono-hidrógeno C-H catalizada por Rh III (Esquema 7)<sup>21</sup>. En este procedimiento, el agua fue usada como el disolvente adecuado en comparación a otros y no fue necesario emplear alguna sal de plata en esta reacción, como es común en transformaciones de este tipo.<sup>22</sup> Además, el uso de HOAc como aditivo ayudó a mejorar el rendimiento del producto deseado. Sustratos que contienen un grupo amplio de grupos funcionales como halógenos, grupos electroattractores y grupos electrodonadores (e.g., F, CF<sub>3</sub>, OMe, CN) son empleados para dar los correspondientes indoles en un 73 a 90% de rendimiento.

En 4 trabajos independientes Wang<sup>23</sup>, Kim<sup>24</sup>, Yao<sup>25</sup> y Li<sup>26</sup> reportaron casi de manera simultánea la síntesis de indoles altamente sustituidos a partir de 2-amino-N-fenilpirimidinas con diazomalonatos mediante una alquilación de carbono-hidrogeno catalizada ya sea con rodio (III) o iridio (III) (Esquema 8 y Tabla 1). Esta transformación demostró una excelente regioselectividad y una alta compatibilidad con grupos funcionales. Además, es de notarse que estas reacciones liberan únicamente agua y nitrógeno como subproductos. Todas las condiciones de reacción mostradas por los profesores dieron buenos rendimientos, siendo únicamente las condiciones del profesor Kim las que dieron rendimientos moderados (Esquema 8) (Tabla 1). Todos los experimentos se llevaron a cabo en matraz abierto, salvo la metodología del profesor Wang que usó atmosfera inerte (Tabla 1); sin embargo no hubo impacto en los resultados. El grupo pirimidilo además de ser un grupo director para la síntesis regioselectiva de los indoles exhibe también una eficiente estrategia para funcionalizar la posición 7 y ampliar el abanico de grupos funcionales (alquenilación, aminación, aciloxilación, cianación, acilación y amidación).



**Esquema 7.** Síntesis de derivados de 1-aminoindol por Wang.<sup>21</sup>

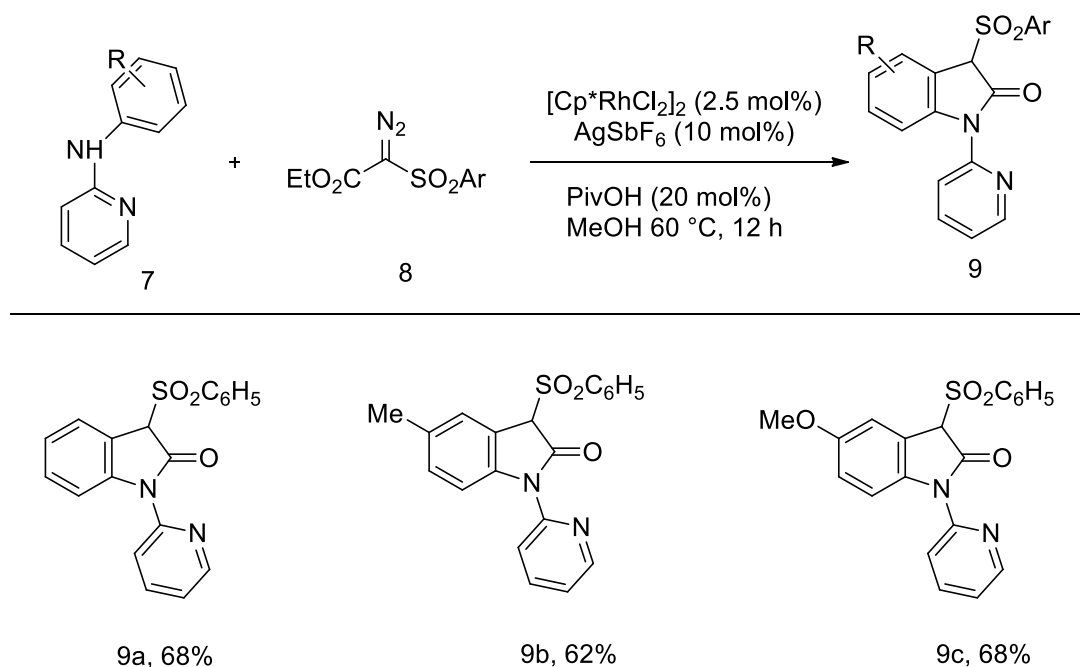


**Esquema 8.** Síntesis de *N*-(pirimidinil)indoles y *N*-(piridinil)indoles por Kim<sup>24</sup>, Wang<sup>23</sup>, Yao<sup>25</sup> y Li<sup>26</sup>

Condiciones	Catalizador	Aditivo	Solvente	Ambiente y Temperatura	Tiempo
Kim <sup>19</sup>	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (2.5 mol%)	AgOAc (15 mol%)	MeOH (1 mL)	Aire 60 °C	24 h
Wang <sup>18</sup>	[Cp*Rh(MeCN) <sub>3</sub> ] (SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (2.5 mol%)	HOAc (1 equiv)	MeOH (2 mL)	Argón 80 °C	24 h
Yao <sup>20</sup>	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (2.5 mol%) AgSbF <sub>6</sub> (10 mol%)	HOAc (0.5 equiv)	DCE (2 mL)	Aire 60 °C	6 h
Li <sup>21</sup>	[IrCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> (2.5 mol%)	CsOAc (25 mol%) HOAc (50 mol%)	H <sub>2</sub> O (2 mL) EtOH (1 mL)	Aire 100 °C	5 h

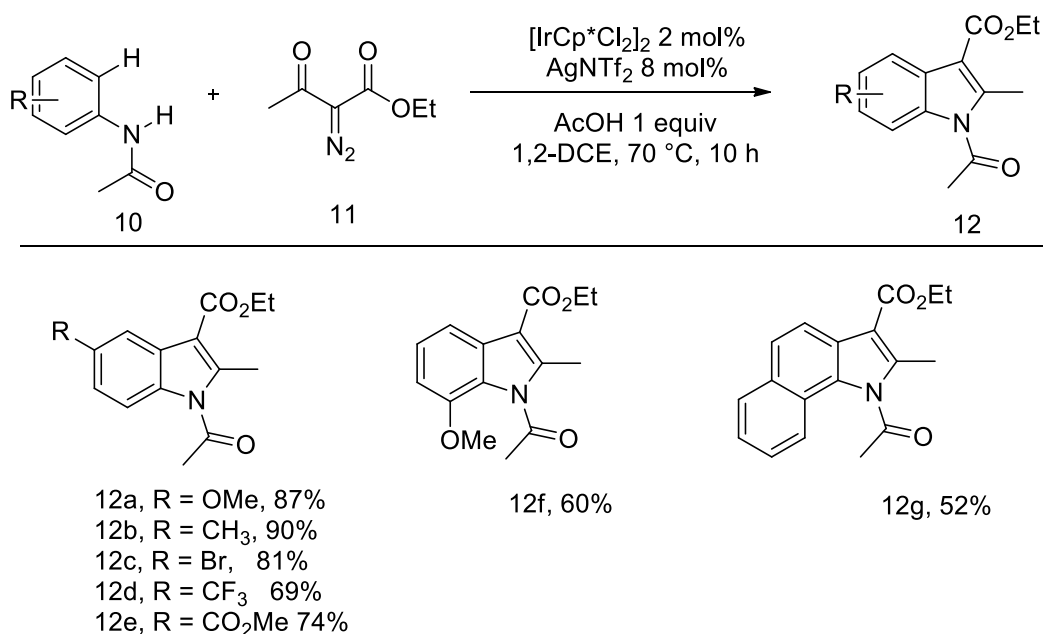
**Tabla 1.** Comparación de condiciones de reacción de Kim, Wang, Yao y Li para síntesis de indoles.

Casi en paralelo, Swamy y su grupo de trabajo también reportaron la reacción de acoplamiento entre 2-anilino piridinas con  $\alpha$ -diazooésteres para la síntesis de oxindoles (Esquema 9).<sup>27</sup> La formación de los oxindoles toman lugar probablemente debido al grupo piridina por su alta basicidad, además se tienen sustituyentes en la posición 6 del grupo oxindol (metilo, metoxilo).



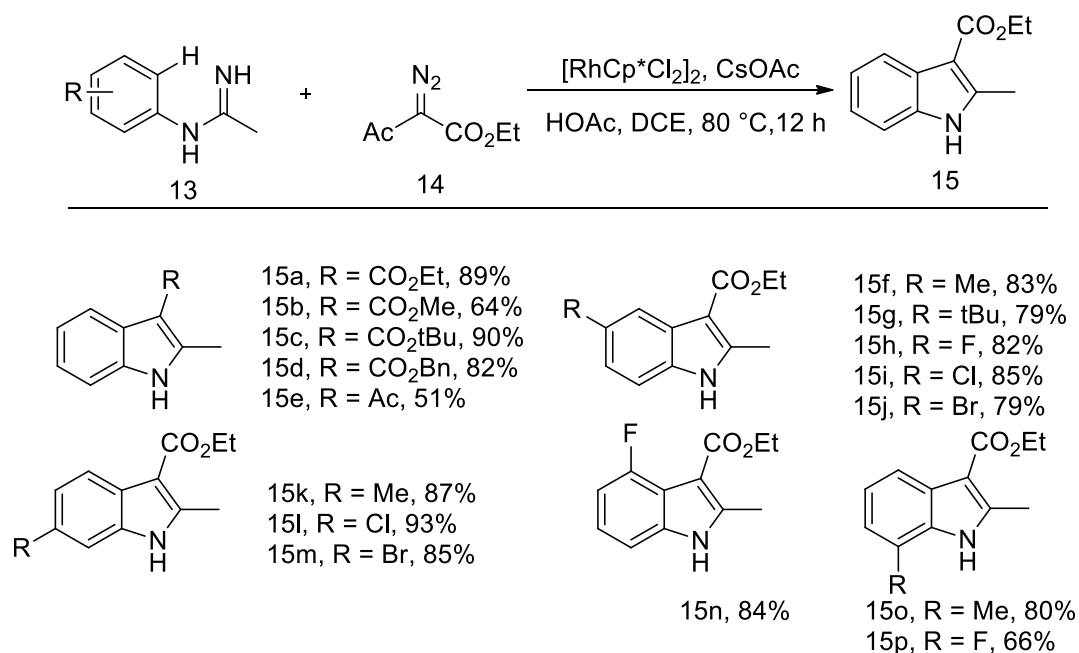
**Esquema 9.** Síntesis de Oxindoles por Swamy.<sup>27</sup>

Durante el 2017, el investigador Patel y colaboradores reportaron la síntesis de derivados de N-acilindol por medio de la funcionalización de enlace C-H de las correspondientes anilinas catalizada por iridio (Esquema 10)<sup>28</sup>. Este método de síntesis involucra un proceso de alquilación de enlaces C-H así como anillaciones secuenciales, dicha información fue validada por medio de experimentos preliminares. La reacción funciona con distintos diazocompuestos como lo son  $\alpha$ -diazoo- $\beta$ -cetoésteres y con diazofosfonatos. Con esta metodología se pueden preparar acetilindoles con grupos electrodonadores, con grupos electroattractores, con halógenos e incluso con anillos fusionados como es el grupo naftilo (Esquema 10).

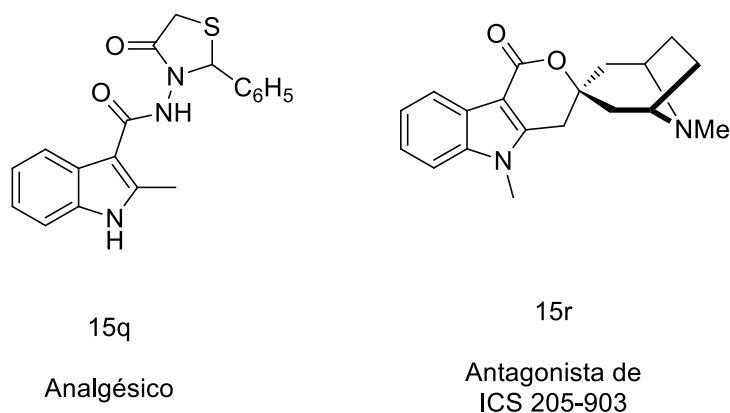


**Esquema 10.** Síntesis de derivados de N-acilindol.

En el año 2016 el grupo de Li reportó la síntesis de N-H indoles 2,3-disustituídos vía una reacción entre imidas y  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -cetoésteres catalizada por rodio (Esquema 11).<sup>29</sup> Una gran ventaja de este método es que se obtienen los indoles con el átomo de nitrógeno desprotegido. Además, el grupo de investigación de Li encontró una aplicación sintética cuando obtienen un antagonista de la serotonina ICS-205-903 y otro indol que exhibe actividades antiinflamatorias y analgésicas (Esquema 12). La reacción resiste a una amplia variedad de grupos funcionales (grupos electroattractores, halógenos y grupos alquilos). Además que pueden ser funcionalizadas las posiciones 3, 5, 6 y 7.



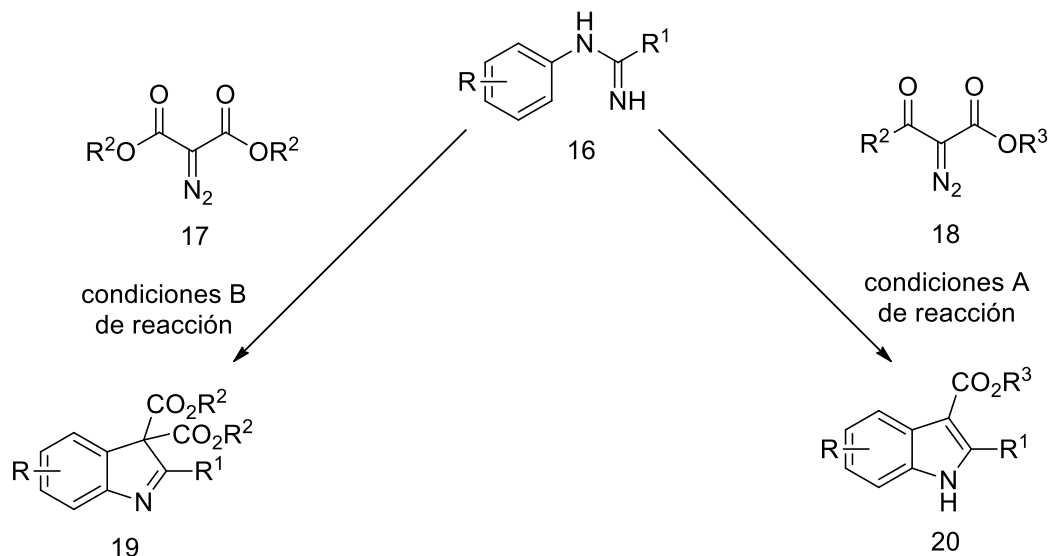
**Esquema 11.** Síntesis de indoles 2,3-disustituidos.



**Esquema 12.** Utilidades sintéticas de indol producido por método de Li.<sup>24</sup>

En un trabajo análogo, Li<sup>30</sup> y su equipo de investigación publicaron sobre la anillación de imidas y diazocompuestos solo que en esta ocasión fueron catalizadas por Ru(II) que da como productos dos tipos de indoles, dependiendo que diazocompuesto se esté utilizando (Esquema 13 y Tabla 2). Los productos de la reacción con  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres derivan en los 1H-indoles, mientras que los  $\alpha$ -diazomalonatos arrojaron como producto los 3H-indoles 3,3 disustituidos por medio de la ruptura de enlace C=N. Esta reacción cuenta con una excelente

regioselectividad y la reacción tolera diferentes grupos funcionales. En la Tabla 2 se pueden apreciar las diferencias en las condiciones de reacción; ya sea para obtener los 1H-indoles o los 3H-indoles disustituidos.



**Esquema 13.** Síntesis de indoles de Li.<sup>25</sup>

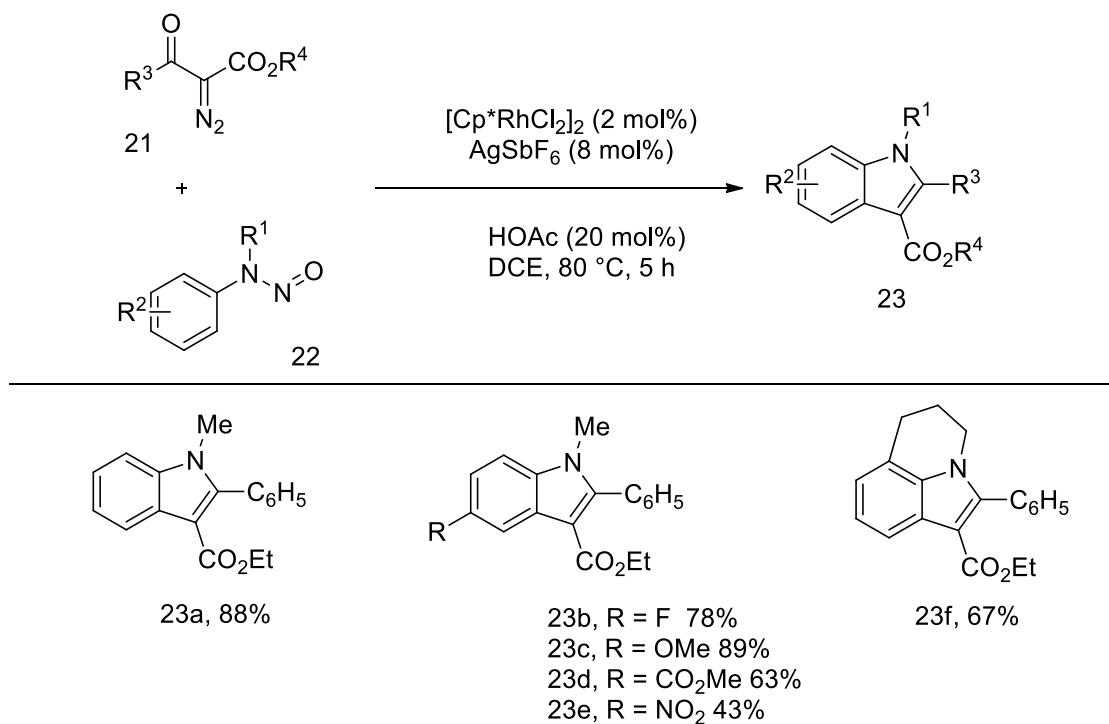
Condiciones	Catalizador	Aditivo	Solvente	Temperatura	Tiempo
A	[RuCl <sub>2</sub> (p-cymene)] <sub>2</sub> (4 mol%)	AgSbF <sub>6</sub> (20 mol%) CsOAc (50 mol%)	AcOH (2 equiv) DCE	40 °C	16 h
B	[Ru(p-cymene) (MeCN) <sub>3</sub> ](SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> (8 mol%)	CsOAc (50 mol%)	AcOH (2 equiv) DCE	40 °C	16 h

**Tabla 2.** Comparación entre condiciones de Li para síntesis de indoles.

Por otro lado, el grupo de Zhu teniendo una experiencia previa de reacción de activación del enlace lograron desarrollar una síntesis de indoles catalizada por Rh(III) a partir de N-nitrosoanilinas y  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -cetoésteres.<sup>31</sup> Este proceso se caracteriza por aprovechar todos los átomos de las materias primas (economía atómica) y ocurre en pocos pasos. El proceso de reacción es una ciclación que incluye una activación en cadena, migración, inserción y



protonación en el enlace C-H para alcanzar indoles trisustituídos. La reacción con sustituyentes en el anillo aromático de la N-nitrosoanilina da rendimientos de regulares a buenos. Se pueden preparar una amplia variedad de indoles funcionalizados en la posición 5 dando muy buenos rendimientos con grupos electrodonadores y halógenos, y moderados con grupos electroattractores (Esquema 14).

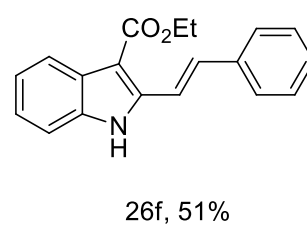
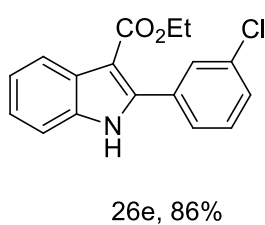
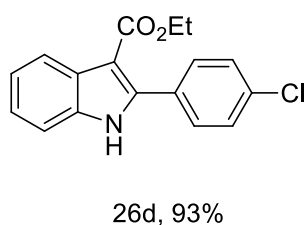
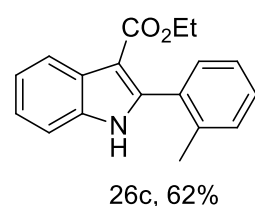
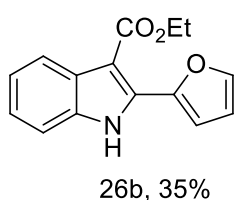
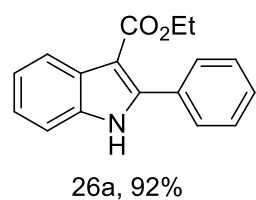
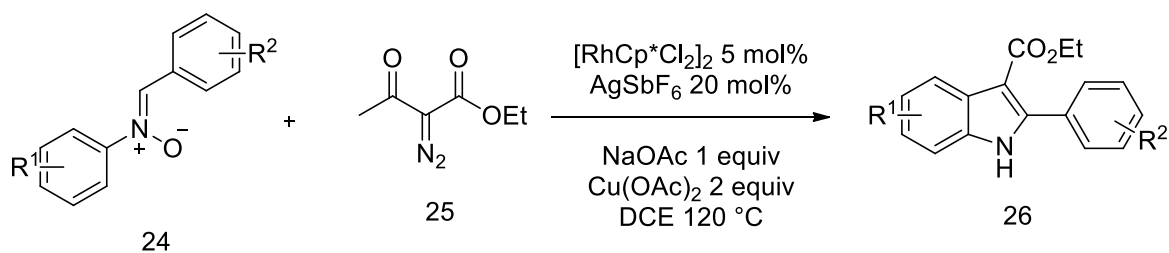


**Esquema 14.** Síntesis de indoles a partir de nitrosoanilinas.

De manera semejante, en 2017 Chen y colegas también demostraron una eficiente reacción de NH indoles 2,3-disustituídos utilizando arilnitronas como sustratos (Esquema 15).<sup>32</sup> Sin embargo, a diferencia de intentos previos, el rendimiento del producto deseado mejoró de manera considerable gracias a la acción del  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . Se debe resaltar que se obtienen NH indoles sustituidos con ésteres en la posición 3 utilizando diferentes tipos de diazocompuestos como lo son  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -cetoésteres, diazomalونات o  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -fosfonatoésteres. Los

sustituyentes que se obtienen en la posición 2 son grupos arilos (fenilos y naftilos), heteroarilos (furanilos) y grupos alquenilos.

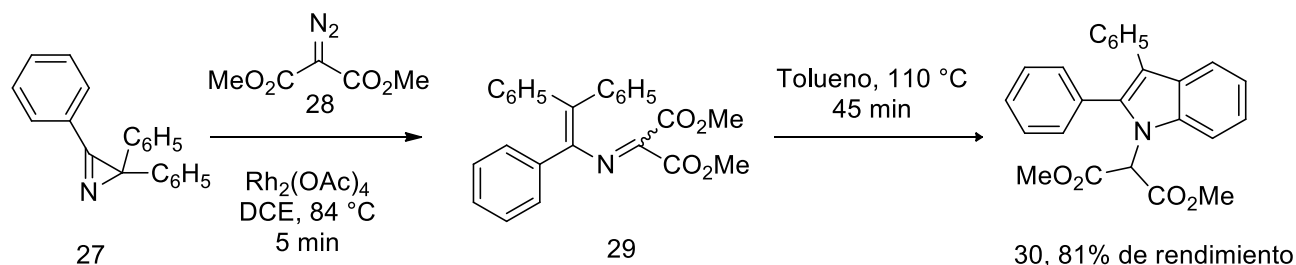
La reacción procede por un acoplamiento intermolecular catalizada con rodio entre el diazocompuesto y la arilnitrona mediante la activación y anillación del enlace carbono-hidrogeno con un enlace carbono-carbono. De manera que NH indoles 2,3 disustituídos son sintetizados directamente en un rendimiento de hasta del 94%. Una gran variedad de grupos funcionales son aplicables a esta reacción para dar productos con un alto grado de selectividad.



**Esquema 15.** Síntesis de indoles NH 2,3-disustituídos a partir de arilnitronas.

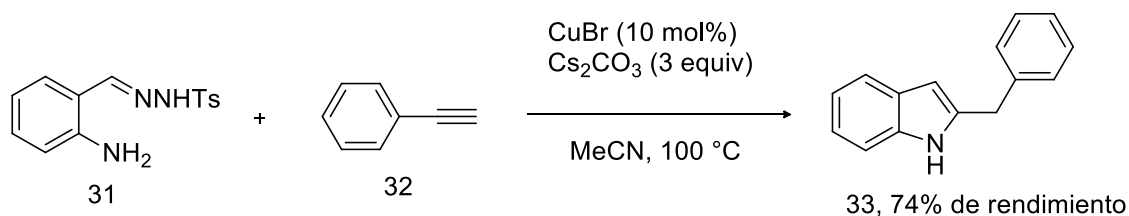
Durante el 2014, el grupo de investigadores de Yufit<sup>33</sup> describió la síntesis de indoles a partir de 2H-azarinas y diazocompuestos. En su trabajo hacen mención de dos procesos que comparan los cuales son pseudopericíclico y pericíclico. Ellos consideran que la reacción entre difenil azabutadienos (molécula 29, esquema 16) con dos sustituyentes electroattractores en C1 sufre una ciclación térmica para dar indoles en buenos rendimientos, lo cual se explica por un proceso de pseudopericiclación (Esquema 16). Los 2-azabuta-1,3-dienos preparados a partir de

2,2-difenil-2H-azirinas y compuestos  $\alpha$ -diazocarbonilos mediante una catálisis con  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  se someten a una ciclación térmica para obtener de esta manera los indoles. La reacción procede con una electrociclación [1.5] pseudopericíclica para formar un iluro seguido de un reordenamiento de hidrógeno y que trae como consecuencia indoles en buenos rendimientos.



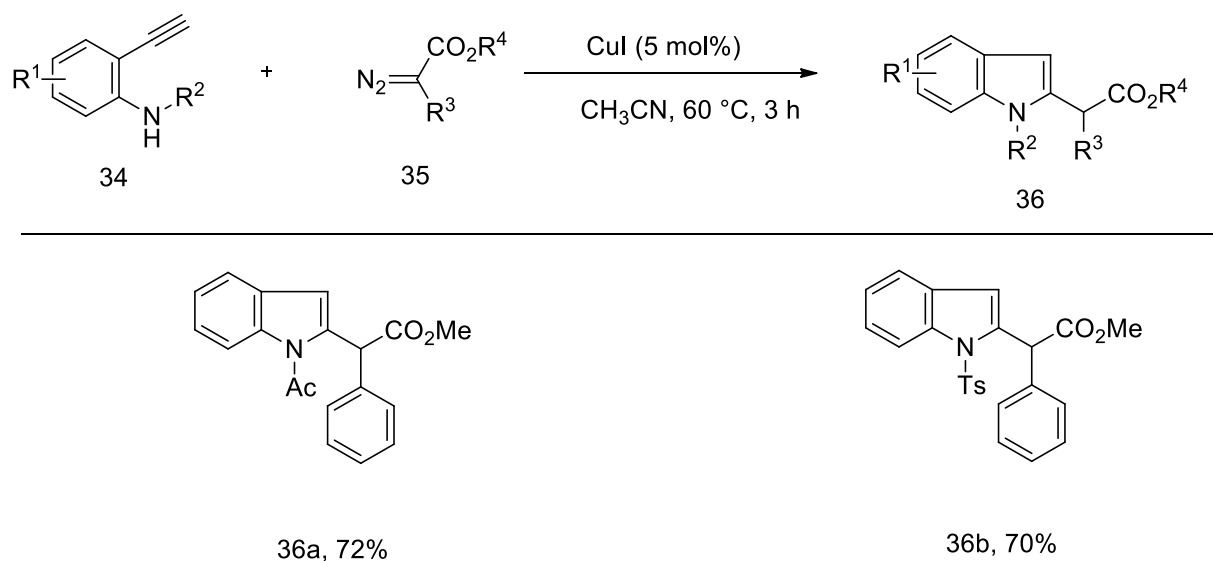
**Esquema 16.** Reaccion de azirinas con diazocompuestos y ciclación térmica de 2-azadienos para obtener indoles.

Anterior a este trabajo, Wang<sup>34</sup> y colaboradores desarrollaron un método para sintetizar indoles vía ciclación de alquinos con N-tosilhidrazonas. El cual propone un carbeno de cobre como intermediario formado a través de la desproporción del grupo diazo generado *in situ*. Posteriormente el grupo alquino sufre una inserción migratoria para reordenarse formando un nuevo intermediario. En este trabajo se hace mención de que al introducir un nucleófilo dentro de la misma molécula, el intermediario puede experimentar una ciclación para lograr el indol deseado si es que el nucleófilo es un grupo amino (Esquema 17). Se pueden obtener indoles con grupos tiofenilo, bencilo y alquilo. En esta metodología se encuentra también el uso de N-tosilhidrazonas N-protegidas por un grupo acetilo sin afectar la formación del indol deseado.



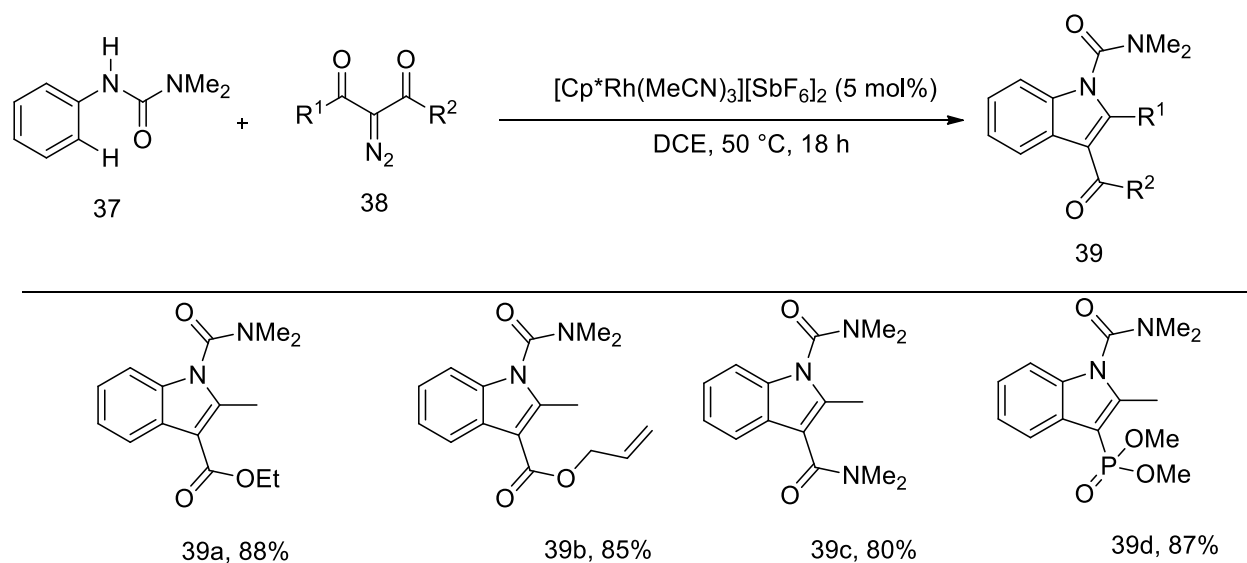
**Esquema 17.** Reacción de tosilhidrazona con 1-alquinos catalizada por CuBr.

Siguiendo la investigación con alquinos y diazocompuestos de Wang<sup>34</sup>, Sun y ayudantes reportan haber conseguido una anillación directa de diazoacetatos  $\alpha$ -sustituidos con etinilanilinas, dando como resultado indoles bajo condiciones suaves. Así mismo demuestran que este procedimiento tolera un rango amplio de etinilanilinas sustituidas y no sustituidas (Esquema 18).<sup>35</sup> Ellos reportan que tanto sustituyentes electrodonadores como electroattractores en las etinilanilinas toleraron con éxito la ciclización. Las N-acetil etinilanilinas protegidas dieron mucho mejores rendimientos que las N-tosil etinilanilinas protegidas debido al impedimento estérico.



**Esquema 18.** Síntesis de indoles por medio de anillación de diazoacetatos con etinilanilinas.

De acuerdo a lo reportado por Yi<sup>36</sup> y su equipo de trabajo en el 2017, ellos llevaron a cabo una inserción de carbenoide catalizada con Rh(III) para la ciclación de N-arilureas y  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoésteres (Esquema 19). Donde la reacción REDOX se lleva a cabo en un medio neutro con buenos a excelentes rendimientos, amplia tolerancia de grupos funcionales, regioselectividad y no se requieren de oxidantes adicionales o aditivos, lo cual hace de esta metodología una alternativa eficiente y versátil. Una de las ventajas de estos indoles es la eficiente manera de eliminar el grupo protector y ampliar la utilidad de estas estructuras moleculares tanto en la industria farmacéutica como en la química sintética.



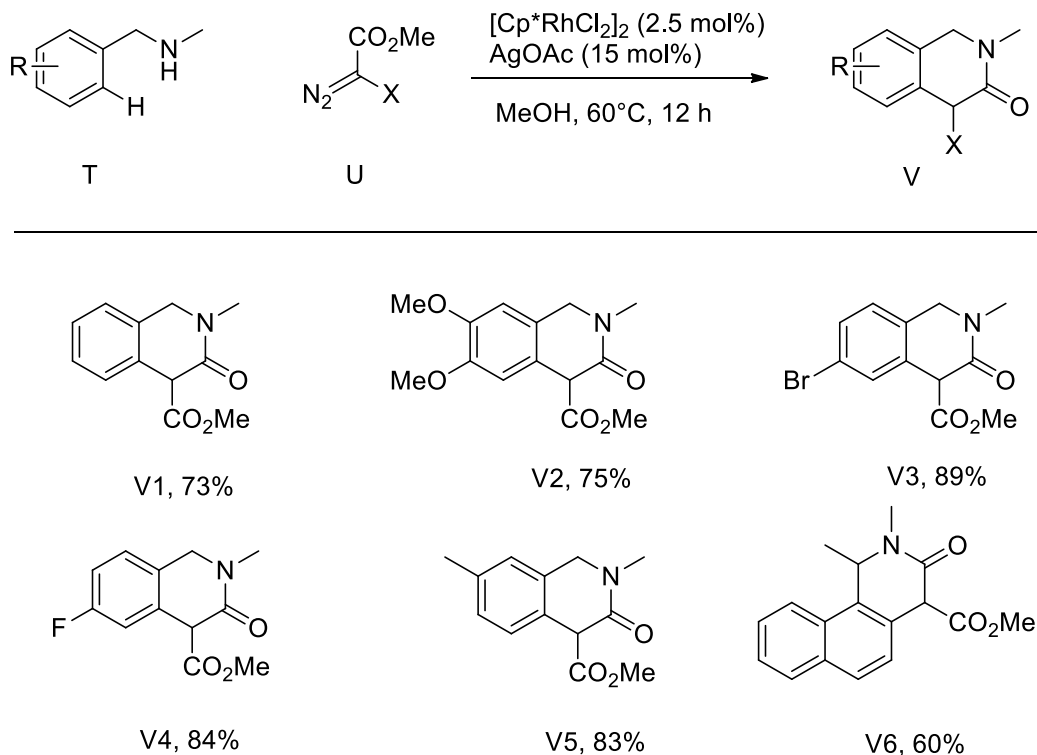
**Esquema 19.** Síntesis de indoles difuncionalizados a partir de una inserción carbenoide y ciclación de enlace C-H catalizada por Rh(III).

### 3.2 Síntesis de Quinolinas e Isoquinolinas

Los métodos tradicionales de síntesis para preparar Quinolinas e Isoquinolinas, como pueden ser el Bischler–Napieralski,<sup>37</sup> Pictet–Spengler<sup>38</sup> o Pomeranz-Fritsch,<sup>39</sup> sufren de condiciones de reacción adversas y necesitan de un ácido sumamente fuerte. Sin embargo, con los avances en la química de ciclaciones por medio de catálisis de metales de transición, los caminos para sintetizar estos heterociclos se han incrementan notablemente.<sup>40</sup>

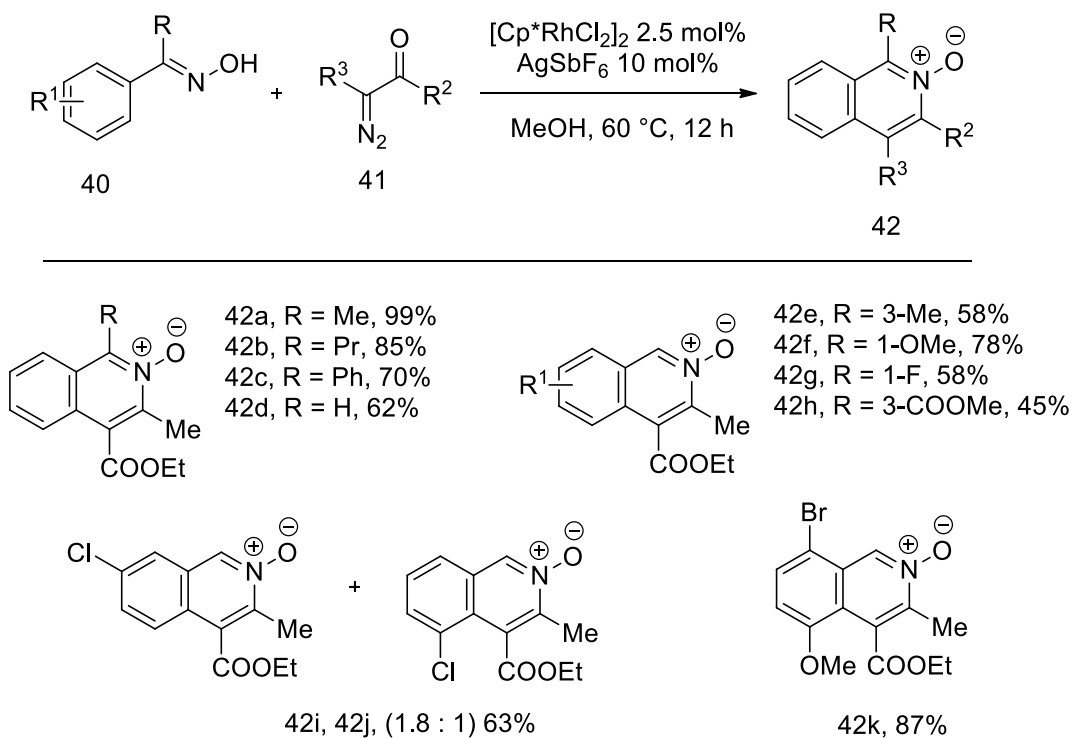
En el año 2012, Yu<sup>41</sup> y su grupo de colaboradores reportaron de manera pionera una alquilación directa del enlace C-H con diazocompuestos catalizada por Rh(III) (Esquema 20). En este trabajo ellos desarrollaron una reacción de acoplamiento cruzado bajo condiciones suaves con diazomalونات. A excepción de algunos sustratos meta-sustituídos, arenos como oximas de acetofenona, ácidos benzoicos, 2-fenilpiridinas y bencilaminas desprotegidas pueden ser funcionalizadas en altos rendimientos con regioselectividad y alta tolerancia a grupos funcionales. Esta reacción de acoplamiento de carbenoides no requiere de una base fuerte como mediador y da nitrógeno como único subproducto. Finalmente los productos pueden ser

convertidos en otros compuestos útiles para aplicaciones específicas. El compuesto V6 tiene una unidad estructural muy similar a las cumarinas que han sido importantes compuestos farmacéuticos como inhibidores de serina proteasa



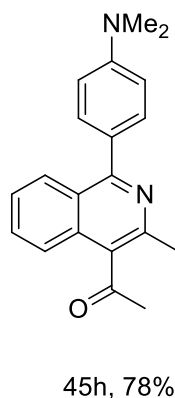
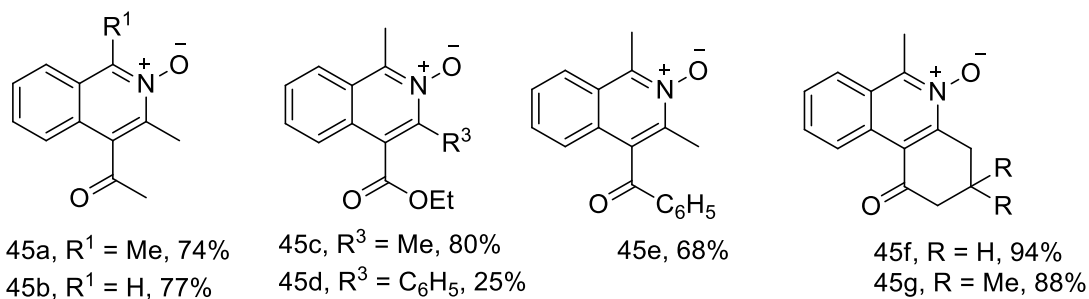
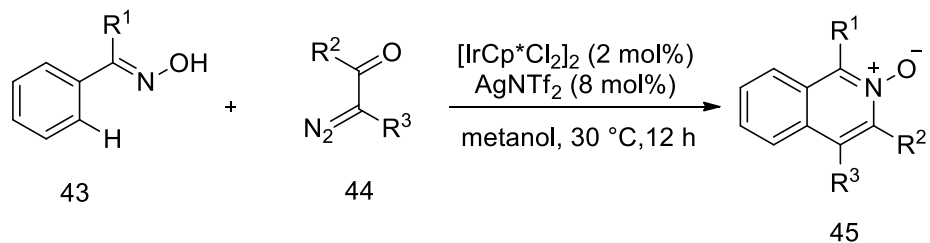
**Esquema 20.** Acoplamiento de *N*-bencilmetilaminas con diazomalonatos.

Con el trabajo de Yu<sup>41</sup> como base, el equipo de Glorius desarrolló la síntesis de *N*-óxidos de piridina e isoquinolina por medio de una reacción de ciclación de oximas con diazocompuestos (Esquema 21).<sup>42</sup> Esta reacción fue un primer ejemplo de síntesis de óxidos de isoquinolina catalizado por rodio en donde ocurren activaciones arílicas y vinílicas de los enlaces C-H que sirven como iniciación de un proceso de ciclación. Los subproductos son agua y nitrógeno, y se pueden obtener un amplio repertorio de productos con diferentes sustituyentes. Los óxidos son intermediarios muy importantes en la reactividad y regioselectividad para posteriores síntesis. En este trabajo de Glorius muestran la transformación de los óxidos de isoquinolinas a isoquinolinas funcionalizando específicamente la posición C-1 con diferentes grupos (nitrilo, alqueno, amido y arilo).



**Esquema 21.** Formación de N-oxido de isoquinolina catalizada por Rh(III).

En consecuencia, Patel<sup>43</sup> y colaboradores también reportaron la misma transformación via anilación de ariloximas y diazocompuestos, pero sus reacciones fueron catalizadas con iridio en lugar de rodio (Esquema 22). Para darle una aplicación a la metodología, Patel utilizó el producto 45b para transformarlo en la isoquinolina arilada en la posición C1 mediante condiciones de reflujo en DMSO con ácidos fenilborónicos (molécula 45h).

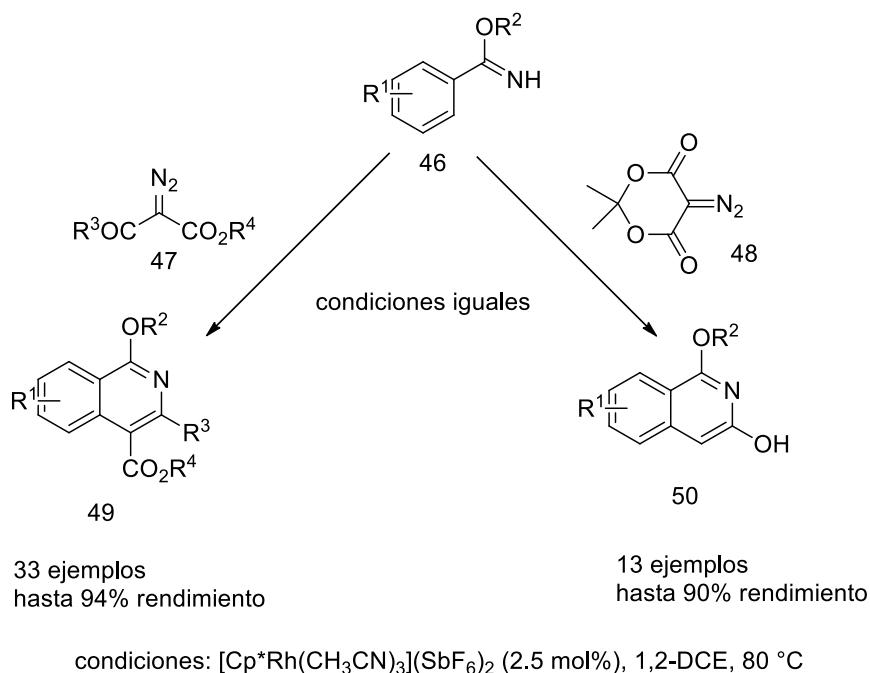


**Esquema 22.** Síntesis de N-óxidos de isoquinolina via inserción de carbenoide en ariloximas.

Avances importantes se han logrado recientemente para la síntesis de heterocícl, particularmente en isoquinolinas, en el área de catálisis con metales de transición vía acoplamiento de diazocompuestos por medio de la activación de enlaces C-H. Teniendo en cuenta lo anterior, Liu y colegas informaron una reacción de acoplamiento y ciclación del enlace C-H de arilimidatos y diazocompuestos (Esquema 23).<sup>44</sup> Cabe señalar que esta reacción provee una nueva ruta directa para obtener isoquinolinas bajo condiciones de reacción que no necesitan un oxidante. La reacción funciona muy bien para imidatos con sustituyentes en la posición para del anillo del benceno tolerando grupos electroattractores y electrodonadores, los resultados son con rendimientos moderados para imidatos con sustituyentes en la posición



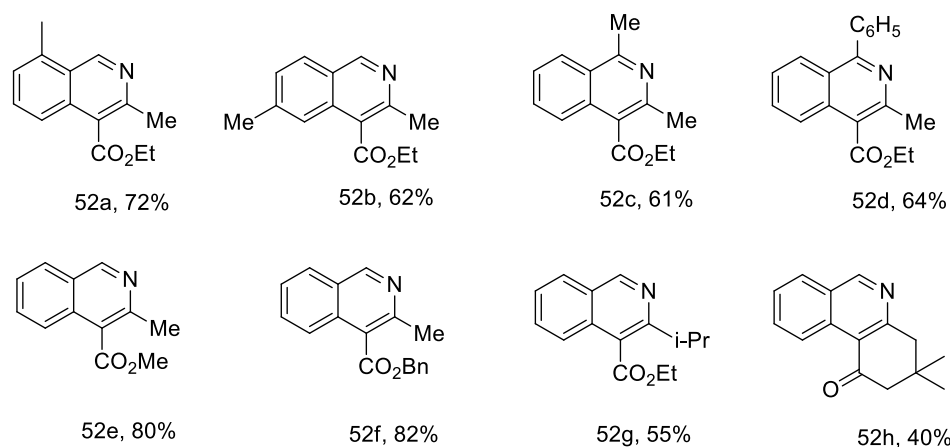
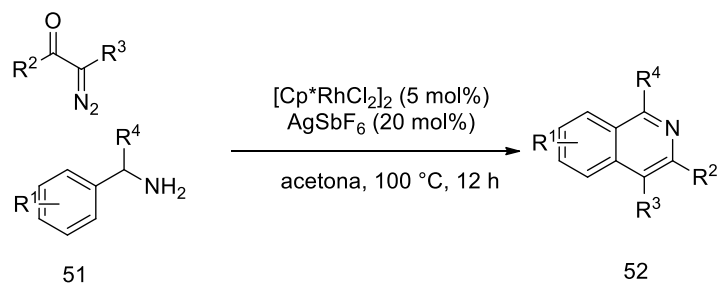
meta. Desafortunadamente para el trabajo Liu la reacción no precede cuando la posición orto está ocupada.



**Esquema 23.** Síntesis de isoquinolinas por medio de la inserción de carbenoides en arilimidatos.

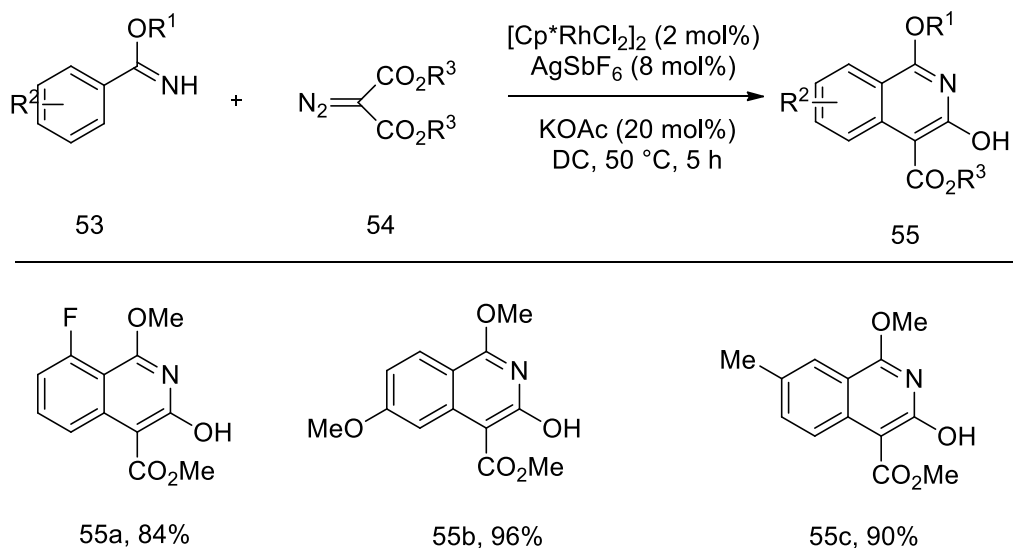
Recientemente, Cheng<sup>45</sup> y Cui<sup>46</sup> de manera independiente alcanzaron la reacción de ciclación de bencilaminas y diazocompuestos catalizada por Rh(III) para lograr la síntesis de isoquinolinas sustituidas (Esquema 24). La diferencia de sus trabajos radica en los sistemas metálicos utilizados, Cheng reportó un sistema metálico ternario (Rh(III) + Ag(I) + Sb(V)) a una temperatura de 100 °C para promover la eliminación de H<sub>2</sub> en la ausencia de un oxidante, sin embargo Cui muestra una alternativa con un sistema metálico binario ((Rh(III) + Ag(I)) bajo condiciones de atmosféricas a 70 °C.

La gran ventaja de la metodología de Cheng es que puede tolerar sustituyentes orto en el grupo bencilamina obteniendo la isoquinolina correspondiente sin ser afectada por el impedimento estérico (molécula 52a, esquema 24). La gran mayoría de las isoquinolinas sintetizadas tienen un grupo metilo en la posición 3 el cual puede ser sujeto a más funcionalizaciones dentro de la estructura molecular.



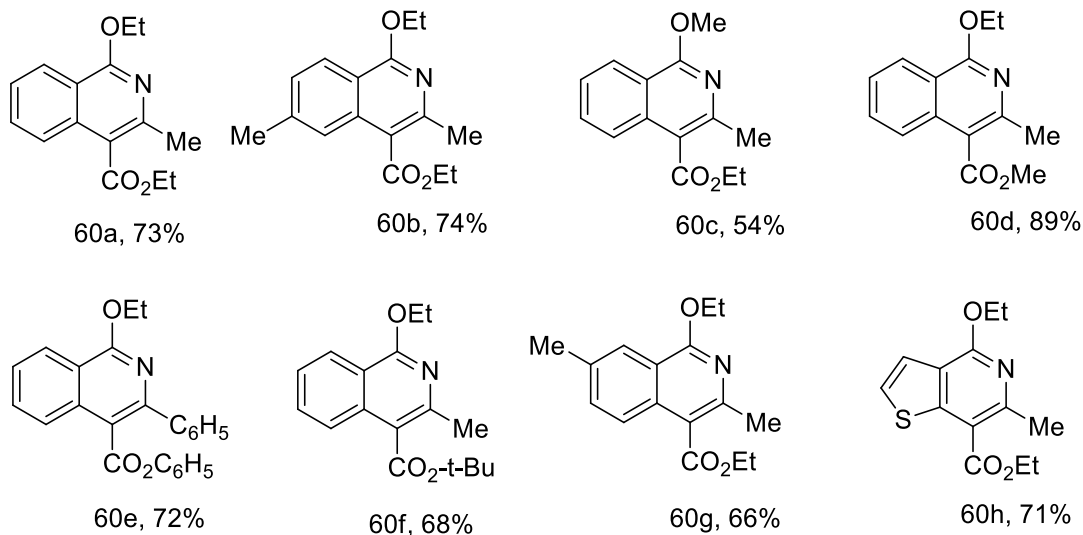
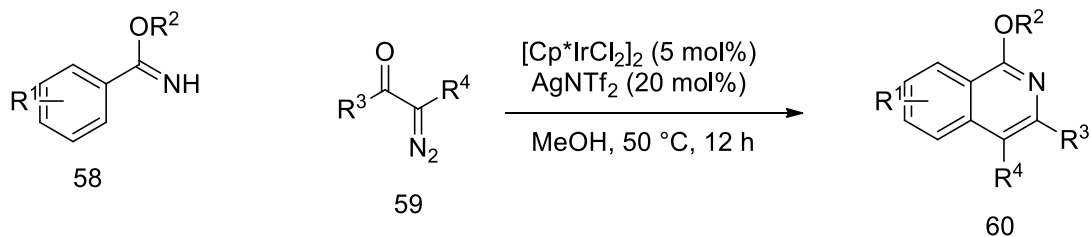
**Esquema 24.** Ciclación de bencilaminas catalizada por Rh(III) bajo condiciones de Cheng<sup>45</sup>.

De manera similar, Zhu y colaboradores describieron la síntesis de isoquinolinas por medio de una inserción C-H con un diazocompuesto y ciclación intramolecular de bencilimidatos catalizada por Rh(III) (Esquema 25).<sup>47</sup> En el trabajo se podían emplear como reactivos ya sea  $\alpha$ -dialdo- $\beta$ -cetoésteres o diazomalونات los cuales daban origen a un acoplamiento en la posición C2. Adicionalmente en este artículo los diazoésteres experimentan por primera vez una reacción que origina un doble enlace carbono C=C en la construcción de nuevos heterocícllos. Es importante mencionar que se puede utilizar un imidato con sustituyente en la posición orto para dar la isoquinolina deseada.



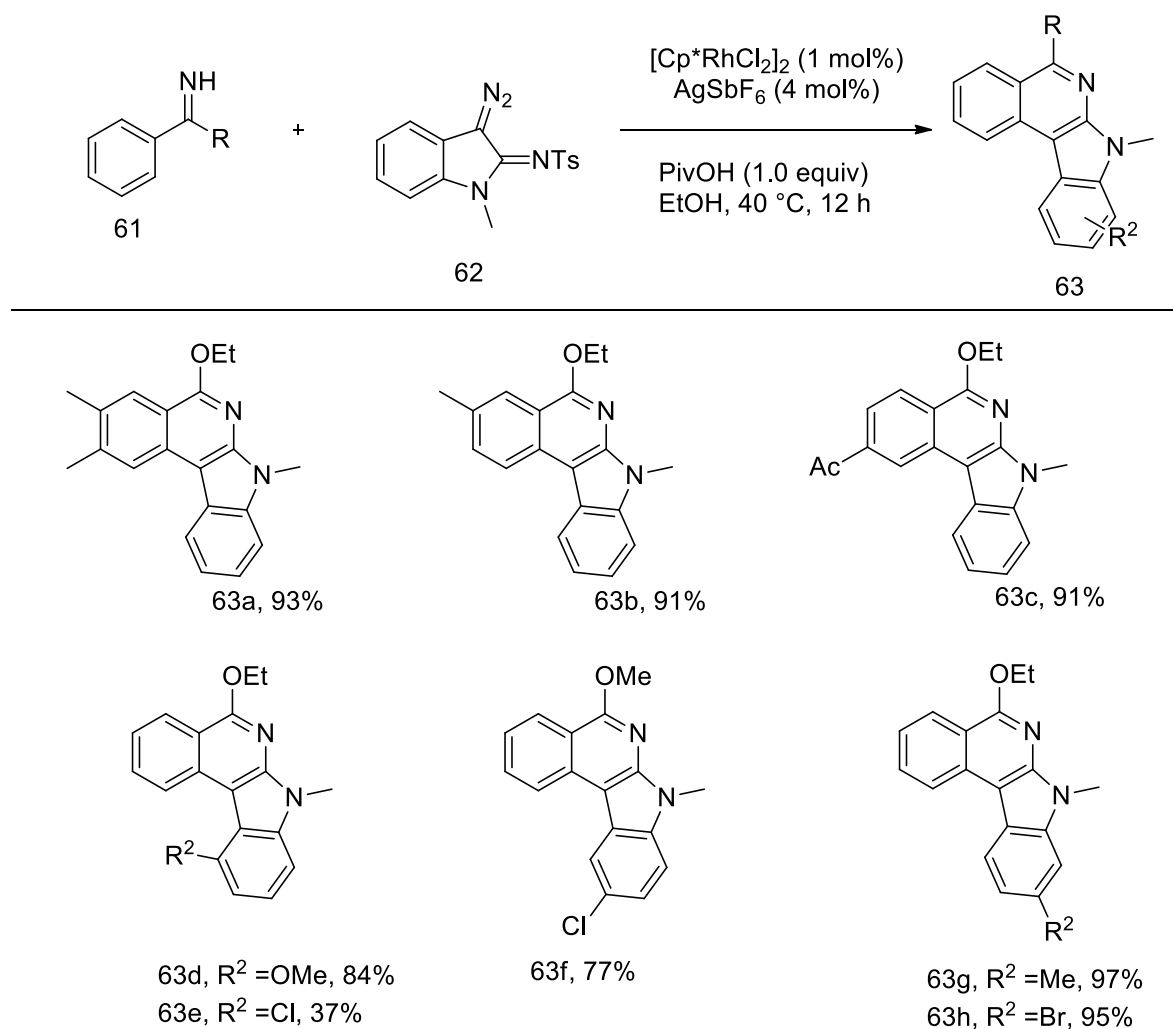
**Esquema 25.** Inserción de carbenoide en benzimidatos catalizada por rodio realizado por Zhu<sup>47</sup>.

Un trabajo análogo a las reacciones anteriormente estudiadas son las catalizadas por Ir(III) para la síntesis de isoquinolinas reportadas por Yang y su equipo de investigación (Esquema 26).<sup>48</sup> Las reactividades y selectividades de los catalizadores  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  y  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  son muy similares a los informados con rodio, así como los rendimientos de los productos sintetizados.



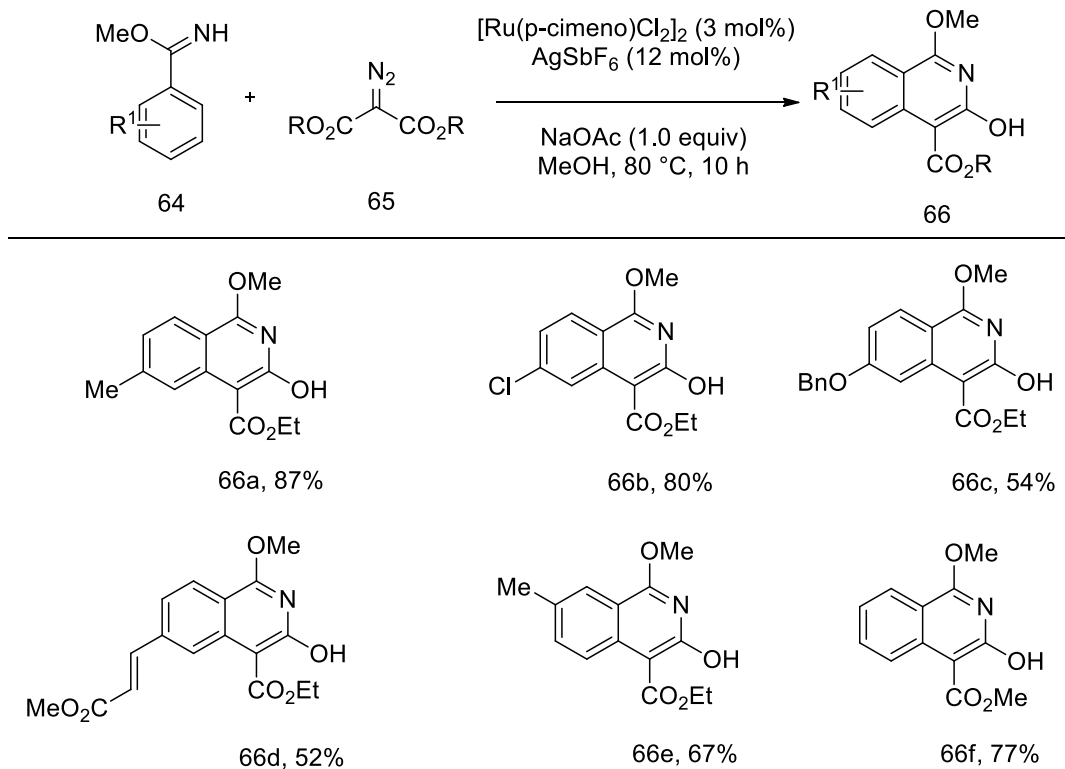
**Esquema 26.** Inserción de carbenoide en benzimidatos catalizada por Ir (III).

En el año 2016, el investigador Li junto con sus compañeros informaron de igual manera una reacción de inserción del enlace C-H y acoplamiento de ésteres imidatos con diazoimidaminas para la síntesis de indoloisoquinolinas (Esquema 27).<sup>49</sup> Se trata de una reacción altamente eficiente, que tiene características de alta economía atómica y una baja carga en el uso del catalizador. El producto 63f realizado con la metodología dio un rendimiento del 77% y tiene una potente actividad antitumoral



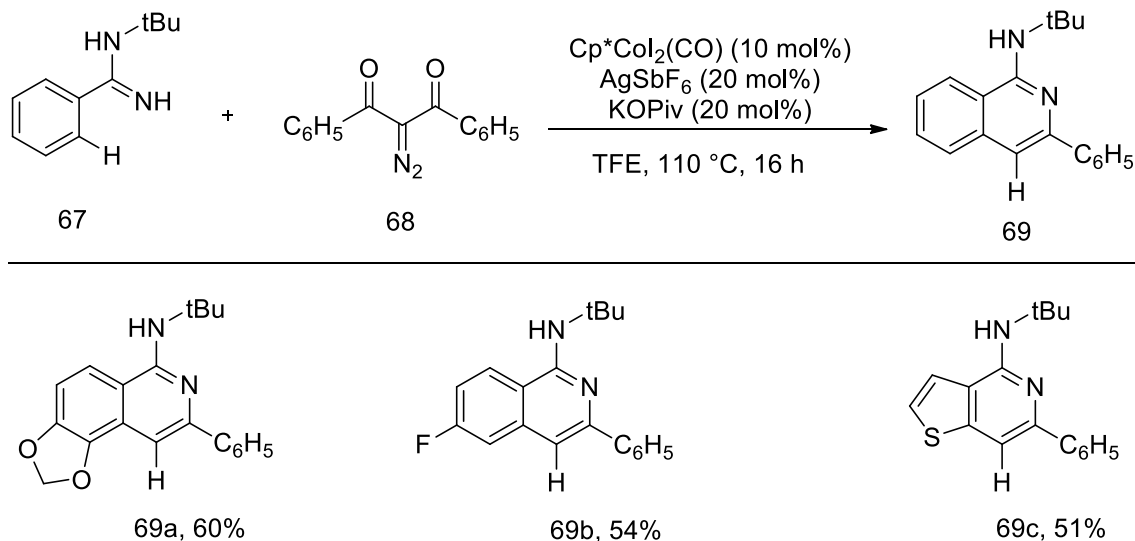
**Esquema 27.** Reacción de acoplamiento de enlaces C-C/C-N para la formación de indoloisoquinolinas.

Los investigadores Patel y compañía reportan durante el segundo semestre del 2018 la anillación de enlaces C-H de benzimidatos con diazocompuestos para la síntesis de isoquinolinas funcionalizadas catalizada por rutenio.<sup>50</sup> Esta reacción procede bajo condiciones favorables y exhibe alta tolerancia a los grupos funcionales. Además, la estrategia que estos científicos tomaron da un acercamiento directo a la síntesis de isoquinolinas disustituidas (Esquema 28). La reacción se lleva a cabo en un solo paso de reacción y en condiciones atmosféricas. Más aún, el procedimiento de anillación de benzamidato con diazoéster también fue alcanzada para dar como producto la 3-hidroxisoquinolina.



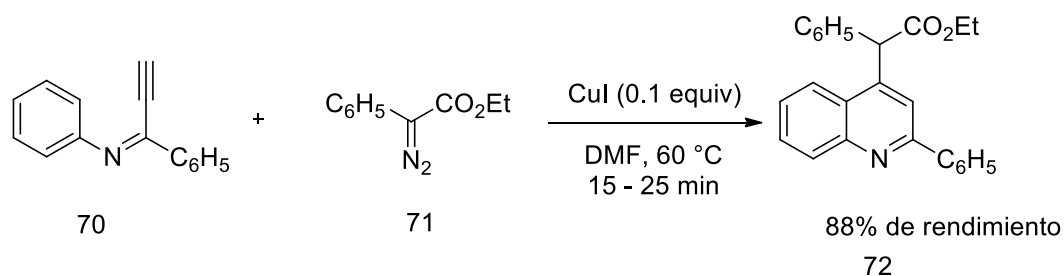
**Esquema 28.** Síntesis de isoquinolina a partir de bencimidatos via anillación de diazocompuestos catalizada por Ru(II).

Mientras tanto, Ackermann y su grupo de colaboradores desarrollaron la síntesis de isoquinolinas a través de la inserción del enlace C-H con diazocompuestos catalizada por cobalto<sup>51</sup> (Esquema 29) a diferencia del trabajo de Patel<sup>50</sup> que uso rutenio. El proceso es realizado a partir de arilamidinas y diazocompuestos, bajo condiciones de reacción oxidativas dando como subproductos solamente nitrógeno y agua. Inesperadamente cuando se usa el 2 diazo 1,3 difenilpropanodiona se obtienen la isoquinolinas sin el grupo funcional éster de la posición 4 como se ilustra en el Esquema 29. Estos productos no sustituidos son difíciles de acceder por otros métodos catalíticos.



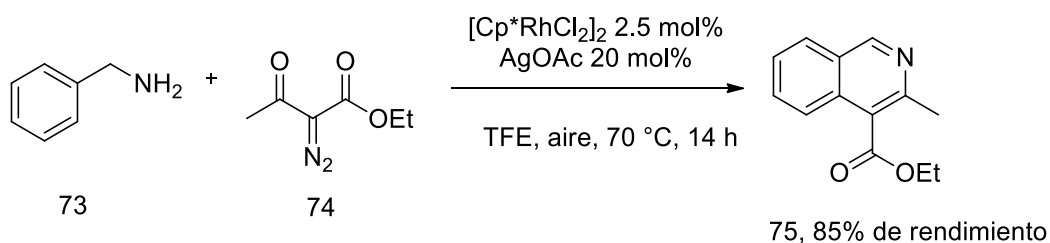
**Esquema 29.** Anillación de aril amidinas para sintetizar isoquinolinas vía funcionalización de C-H.

Por otro lado, el trabajo de Cui y Cheng en el 2016 para producir quinolinas funcionalizadas en C4 se llevó a cabo mediante la ciclación en cascada de iminas con diazocompuestos catalizada por cobre (Esquema 30).<sup>52</sup> Esta transformación involucra la formación de un aleno *in situ* y una electrociclación intramolecular, la cual se caracteriza por ser altamente eficiente y ser realizada bajo condiciones suaves. Además de ser experimentalmente práctica y tolerar un amplia gama de grupos funcionales, por ejemplo cuando el diazocompuesto contiene un grupo arilo y un etoxicarbonilo (molécula 71) se forma producto correspondiente con un excelente rendimiento de 88% (molécula 72).



**Esquema 30.** Reacción de alquilimininas con diazocompuestos para la síntesis de quinolina.

Nuevamente Cui y esta vez en compañía de Chauvin, reportaron en 2017 un método para sintetizar isoquinolinas multisustituidas por medio de una ciclación de bencilaminas con diazocompuestos catalizada por Rh(III) activando el enlace C-H con el uso del oxígeno del aire como un oxidante (Esquema 31).<sup>53</sup> Esta síntesis se caracteriza por ser realizada bajo condiciones neutras, tener un sistema catalítico simple, emplear un rango amplio de sustratos, tener alta eficiencia y regioselectividad. Esta reacción de anillación consiste en un proceso en cascada que envuelve pasos de oxidación, inserción de un carbeno y de ciclo condensación. La transformación libera agua y nitrógeno como productos secundarios. La reacción cuenta con la ventaja de tener acceso a un amplio número de bencilaminas sustituidas en posiciones orto, meta y para, con diferentes sustituyentes que incluyen halógenos, grupos electroattractores y electrodonadores que pueden servir para obtener diferentes isoquinolinas.



**Esquema 31.** Síntesis de isoquinolinas vía ciclación de bencilaminas con diazocompuestos catalizada por Rh(III).

### 3.3 Síntesis de Pirroles

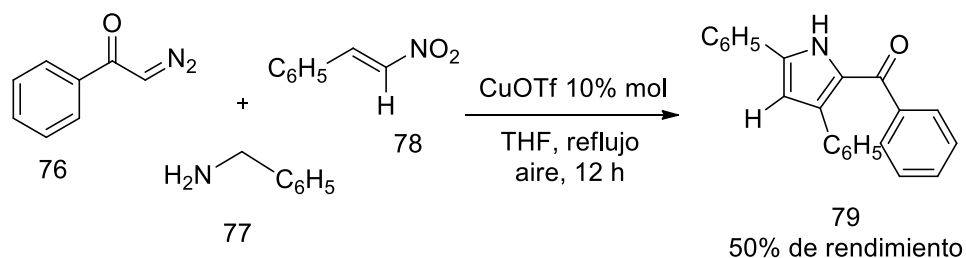
Existen métodos convencionales para sintetizar este compuesto, de entre los cuales están incluidos la Reacción de Hantzsch, la síntesis de Paal-Knorr y varios métodos de ciclo adición. Se han desarrollado varias metodologías utilizando catalizadores metálicos. Sin embargo, estrategias simples, eficientes, utilizando precursores con alta disponibilidad son las que continúan teniendo importancia y un alto interés.



Las reacciones de multicomponentes (*MCRs*) dentro de la química orgánica han surgido como eficientes y poderosas herramientas formadoras de enlaces químicos, incluso en la química medicinal han adquirido mayor importancia gracias a su facilidad, economía y ecología en la síntesis orgánica.<sup>54</sup>

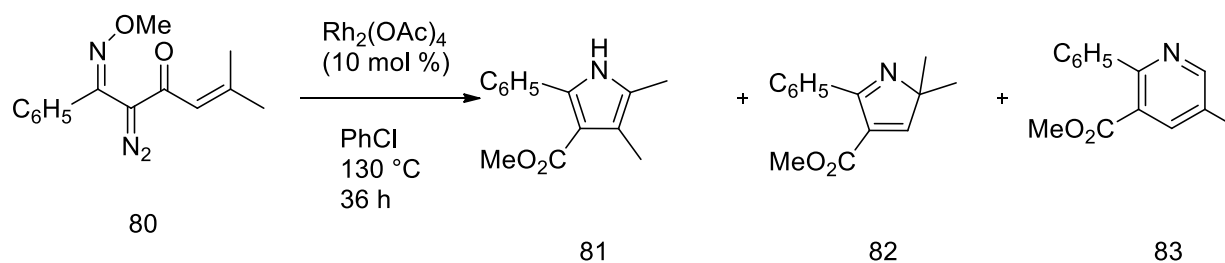
El trabajo de Wang, Lu y compañía se enfoca en la rápida construcción de anillos de pirroles polisustituidos vía una reacción de tres componentes ( $\alpha$ -diazocetonas, nitroalquenos y aminas), catalizada con cobre bajo condiciones aerobias (Esquema 32).<sup>55</sup> Esta reacción nos da el ensamblamiento de un anillo pirrol proveniente de una reacción en condiciones de reflujo.

De manera que cuando se llevó a cabo la reacción a 25 °C no se obtiene el pirrol correspondiente. La reacción necesita un proceso de oxidación de tal forma que Wang y colaboradores examinaron otros oxidantes además del aire. Finalmente se inclinaron por el trifluorometanosulfonato de Cobre I (CuOTf 10% mol) como catalizador y el THF como disolvente para realizar la reacción en condiciones atmosféricas por 12 horas. El proceso en cascada involucra una inserción nitrógeno-hidrógeno, una deshidrogenación oxidativa catalizada por cobre y una cicloadición [3 + 2] de un iluro de azometina. Por lo tanto, debido a la accesibilidad de las materias primas y a la gran versatilidad del método se ha podido obtener pirroles aplicados a la síntesis orgánica y la química medicinal. Los pirroles sintetizados por esta metodología pueden ser fácilmente transformados a compuestos policíclicos mediante un acoplamiento con paladio, estos policíclicos son materias primas sumamente empleadas para llegar a materiales biológicamente activos o con propiedades fotofísicas.



**Esquema 32.** Síntesis de pirroles vía reacción de tres componentes.

Las reacciones en cascada ofrecen grandes ventajas en la síntesis orgánica como lo es la reducción de desperdicios, la eficiencia en el número de pasos, la disminución de tiempos y en esfuerzos para la manipulación de intermediarios.<sup>49</sup> Dentro de este contexto, los investigadores Park y Jiang describen la síntesis de pirroles con reacciones catalizadas en cascada a partir de  $\alpha$ -dialo oxima de éteres con el uso de rodio como catalizador (Esquema 33).<sup>56</sup> Como se puede ver en el Esquema 33 para obtener la piridina (molécula 83) Park y su equipo examinaron complejos de rodio (II) con ligantes de diferentes características estéricas y electrónicas. Por este proceso fue que llegaron a encontrar que el  $\text{Rh}(\text{AcO})_2$  otorgaba rendimientos del 73% (molécula 83).



**Esquema 33.** Optimización de la síntesis de pirrol.

Durante la investigación de la síntesis de pirroles a partir de  $\alpha$ -dialo oxima de éteres, Park y colaboradores buscaron un catalizador adecuado para promover rearrreglos secuenciales iniciados por la generación de un carbenoide. Es aquí donde estos investigadores se congratulan en haber encontrado el uso de  $\text{NiCl}_2$  con  $\text{PPh}_3$  como ligante arrojando un 82% de rendimiento para el pirrol de la molécula 81.

Los resultados de Park y Jiang se resumen en una reacción dual múltiple que permite la síntesis selectiva de pirroles y piridinas a partir del mismo sustrato  $\alpha$ -dialo oxima de éter. El alcance de esta reacción demuestra que una gran variedad de estructuras de heterociclos pueden ser accesibles a partir de  $\alpha$ -dialo oxima de éter con alta eficiencia experimental.

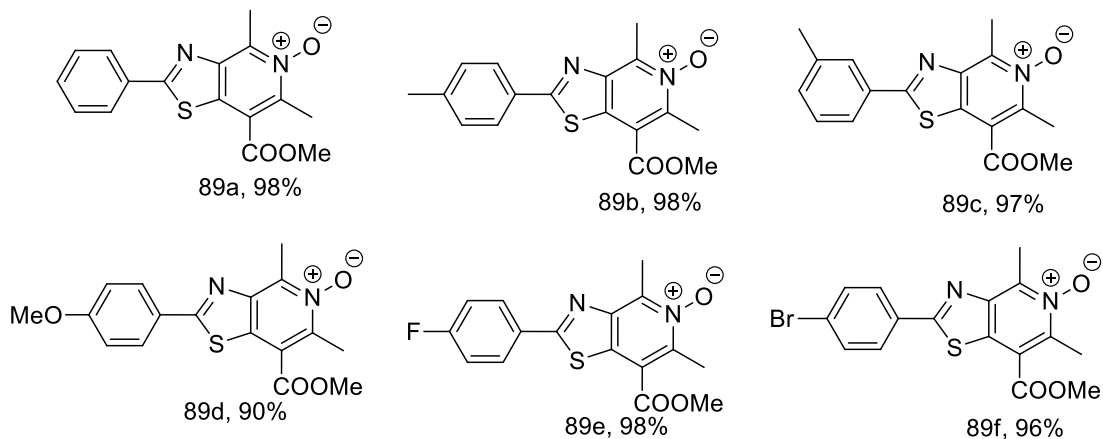
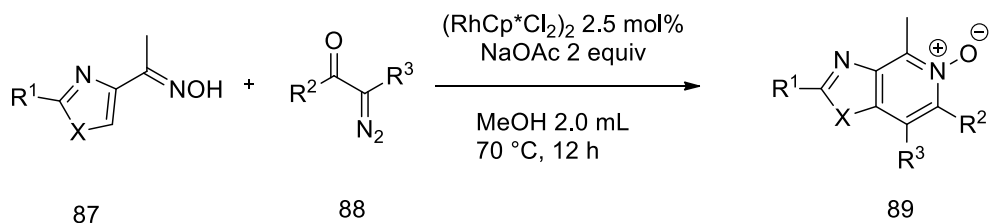
### 3.4 Síntesis de Piridina

N-óxidos de piridina y sus derivados constituyen una base estructural de varios productos naturales,<sup>57</sup> agentes farmacéuticos,<sup>58</sup> ligantes y materiales orgánicos funcionales.<sup>59</sup> En los últimos años se han realizados progresos significativos en los procesos para producir piridinas y sus N-óxidos empleando la ayuda de catalizadores de metales de transición.<sup>60</sup> Ciclaciones electrofílicas intramoleculares catalizadas por oro o plata de oximas dando como producto N-óxidos de isoquinolinas han sido descritas por Shin.<sup>61</sup> Sin embargo, las oximas son preparadas a partir de cetonas aromáticas halogenadas o aldehídos con alquinos terminales realizados en varios pasos y solo productos mono o disustituidos pudieron ser alcanzados.

Como resultado de la exploración de nuevas estrategias para la construcción de piridinas, sus N-óxidos y derivados, el doctor Glorius fue un referente con su trabajo de investigación. Dicho trabajo ya fue mencionado el capítulo de Quinolinas e Isoquinolinas. A pesar de esta exitosa investigación, la formación de N-óxidos de piridina a partir de diazocompuestos no fue profundizada.

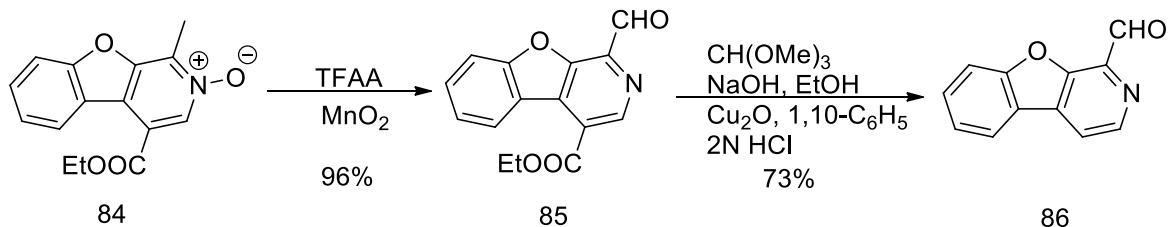
Comparado con arenos o alquenos como sustratos, los compuestos heterocíclicos continúan siendo un reto en la funcionalización de enlaces C-H. Debido a la existencia de heteroátomos como lo son N, O y S, los cuales pueden fácilmente coordinar a los metales resultando en una disminución de la actividad catalítica en síntesis o incluso direccionando la activación de un enlace C-H en una posición no deseada.<sup>62</sup>

Teniendo en cuenta estas limitaciones y para ampliar la utilidad de los diazocompuestos en la síntesis orgánica, como parte de este trabajo y mostrar el desarrollo de la catálisis con metales de transición en la funcionalización de enlaces C-H para lograr heterocíclicos, los investigadores Yao y Lin junto con su equipo de trabajo reportaron en 2015 la síntesis de N-óxidos de piridina a partir de oximas y diazocompuestos vía una activación y anillación de enlace C-H catalizada por Rh(III) (Esquema 34).<sup>63</sup>



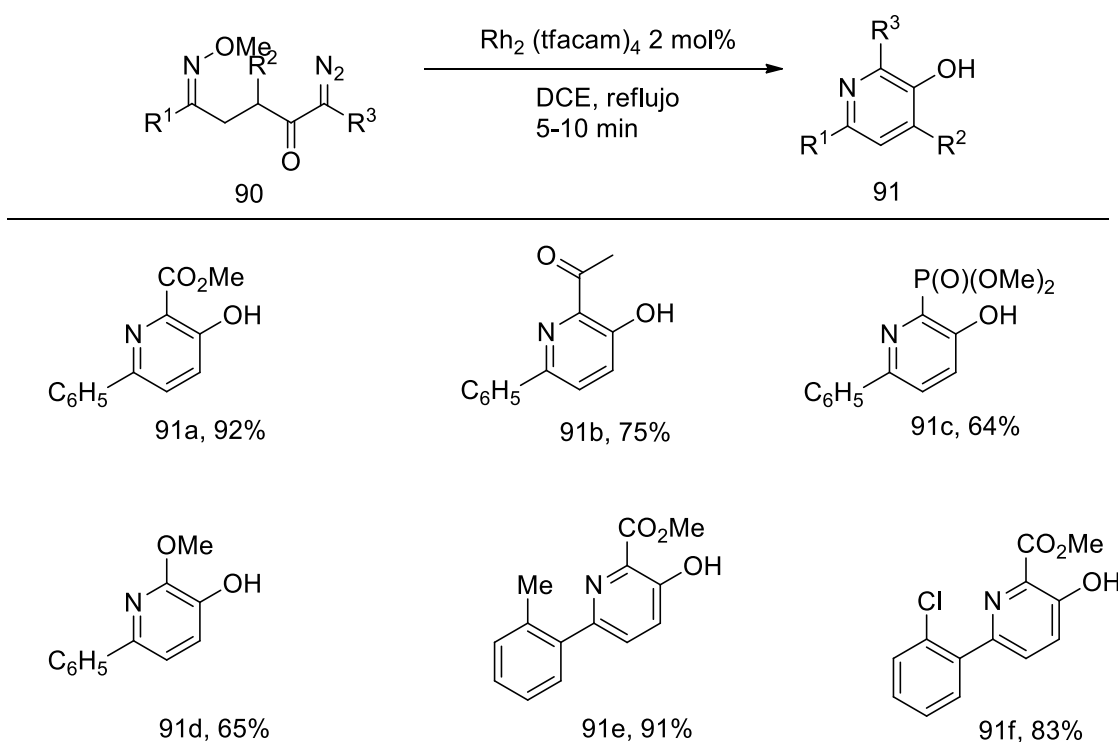
**Esquema 34.** Síntesis de *N*-óxidos de piridina a partir de oximas y diazocompuestos por Yao y Lin.<sup>52</sup>

La reacción exhibe buena tolerancia de grupos funcionales y buena regioselectividad. Un tratamiento con TFAA,<sup>64</sup> seguido de una oxidación con  $\text{MnO}_2$  pudieron proveer al heterociclo en 96% de rendimiento. Finalmente una hidrolisis secuencial y descarboxilación<sup>65</sup> generaron la piridina deseada en 73% (Esquema 35). Este último ejemplo de piridina sintetizada es un intermediario clave (molécula 86) para la síntesis de un agente potencial anti VIH,<sup>66</sup> el cual fue producido de manera económica a partir de los recursos de materia prima mencionados.



**Esquema 35.** Ruta de transformación para obtener la piridina

Park aportó con su investigación un método basado en la inserción de un enlace N-O de  $\alpha$ -dialo oxima de éter, lo cual lleva a la síntesis de 3-hidroxi-piridinas catalizada por Rh(II) (Esquema 36).<sup>67</sup> Existe paralelamente la formación de un iluro de azometina la cual pudo ser suprimida al controlar la configuración de las oximas de éter y desviar el camino de la reacción hacia la inserción del enlace N-O. Esta transformación presenta una amplia tolerancia a grupos funcionales, alta eficiencia y una cinética rápida bajo condiciones de reacción suaves y con baja cantidad de catalizador. Adicionalmente el proceso puede dar acceso a 2-alcoxi-3-hidroxi-piridinas al emplear sustratos que contengan el grupo sulfonilo.



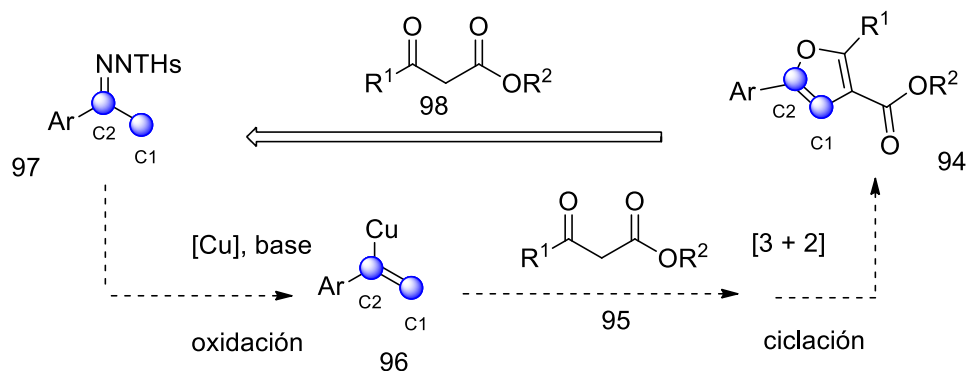
**Esquema 36.** Síntesis de 3-hidroxi-piridina por Park.

### 3.5 Síntesis de Furanos

Algunos procesos para sintetizar furanos que se encuentran en la literatura son: ciclación oxidativa de alilfenol catalizada con paladio, rearrreglo de Claisen y posterior ciclación de propargil fenil éter en presencia de fluoruro de cesio, entre otros. Sin embargo, un par de inconvenientes que prevalece en estos métodos sintéticos son el uso de metales de transición y el empleo de sustratos difíciles de obtener.

En 2016 Wu y Jiang se dieron a la tarea de construir un nuevo acercamiento para la sintetización de furanos 2,3,5-trisustituidos utilizando como sustrato N-tosilhidrazonas y  $\beta$ -cetoésteres vía reacciones de ciclación oxidativas [3 + 2] mediadas con cobre (Esquema 37).<sup>68</sup>

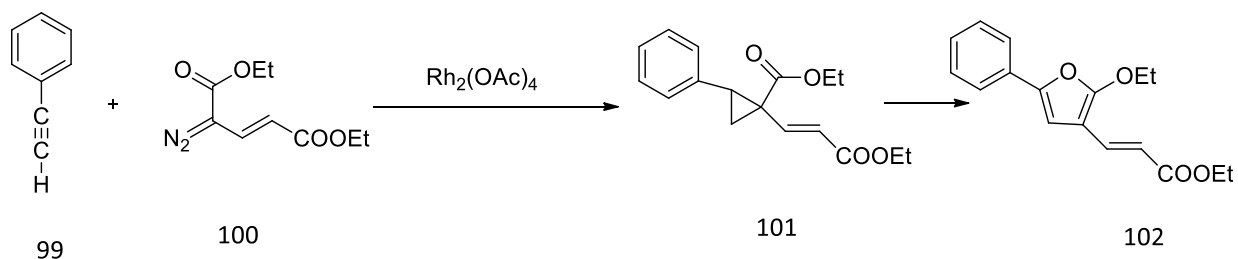
Los pasos clave para este proceso se presumen son la formación de un complejo vinílico de cobre y un radical libre situado en el cetoéster como intermediarios de reacción. Esta transformación otorga un nuevo acercamiento en las reacciones de ciclación y acoplamiento de las hidrazonas, además presenta una aplicación potencial en la química de las hidrazinas.



**Esquema 37.** Estrategia de síntesis de acuerdo a Wu y Jiang.

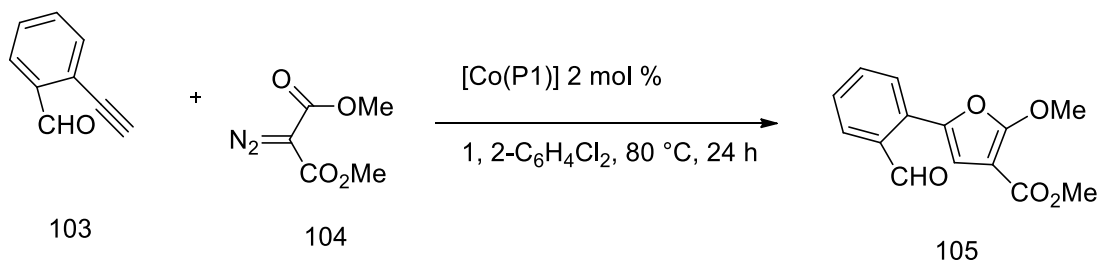
La cicloadición de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonilo con alquinos terminales catalizada por metales de transición es considerada como una de las metodologías más versátiles y directas para la construcción de furanos polisustituidos.<sup>69</sup> Los investigadores Davies y Romines

reportaron en 1988 una reacción de  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres catalizada por rodio, la cual produjo furanos 2,3,5-trisustituídos (Esquema 38).<sup>70</sup>



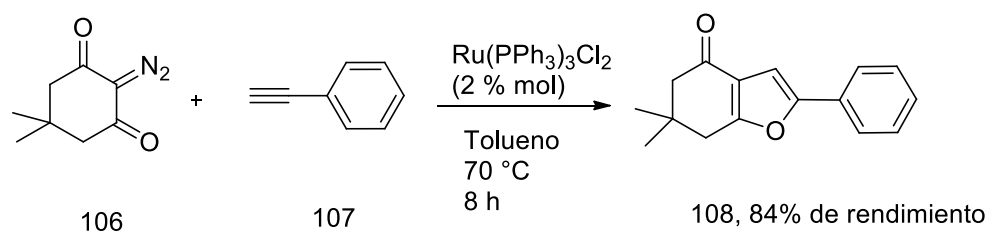
**Esquema 38.** Cicloadición realizada por Davies y Romines.

El trabajo de Davies y Romines inspiró a otros investigadores a explorar la reacción con otros metales de transición en la síntesis de los furanos; Zhang y compañía informan el uso de complejos de cobalto para este tipo de transformaciones a partir de alquinos y compuestos  $\alpha$ -diazocarbonilos (Esquema 39).<sup>71</sup> El complejo de cobalto II que es utilizado en esta transformación resulta ser efectivo en promover la ciclación metaloradical bajo condiciones suaves y neutras de reacción. Este proceso tolera un rango amplio de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonilos y alquinos terminales con una amplia variedad de propiedades electrónicas y estéricas, produciendo furanos polifuncionalizados con una completa regioselectividad.



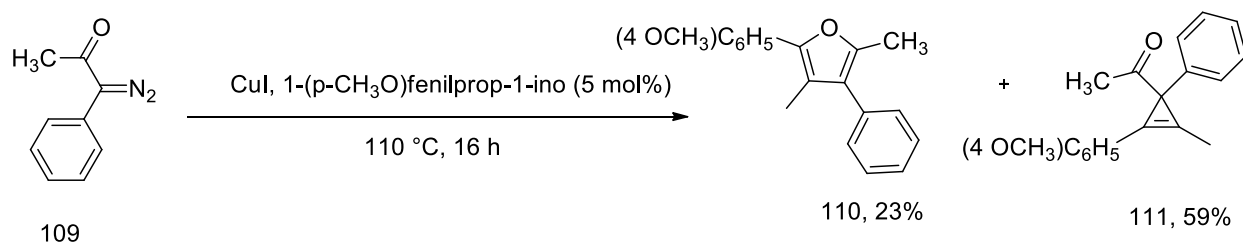
**Esquema 39.** Síntesis de furanos catalizada con complejos de cobalto realizada por Zhang<sup>71</sup> y colegas.

Un ejemplo más, es el trabajo realizado por Lee y Xia (Esquema 40)<sup>72</sup> para obtener furanos partiendo de compuestos diazocarbonilos cíclicos y no cíclicos con alquinos terminales utilizando complejos de rutenio como catalizador para la reacción de síntesis. Este trabajo provee una estrategia para la construcción de furanos polisustituídos con alta regioselectividad. Más aún, ofrece un medio para la síntesis de una variedad de derivados de furanos a través de procesos de cascada que incluyen la formación de carbenoides de rutenio, ciclopropanación, metastesis de aperturas de anillo y ciclación.



**Esquema 40.** Síntesis de furano realizada por Lee y Xia.<sup>72</sup>

Sin embargo, un metal menos explorado para la producción de furanos ha sido el cobre y sus complejos. Es aquí donde Coleman y sus compañeros reportan una reacción catalizada por cobre entre  $\alpha$ -diazooésteres con alquinos no terminales para obtener furanos tetrasustituídos (Esquema 41).<sup>73</sup>

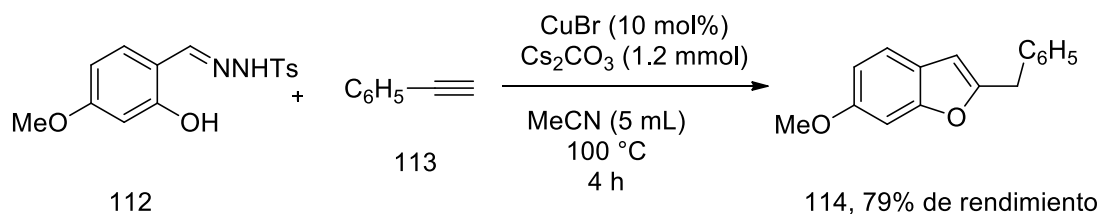


**Esquema 41.** Cicloadición catalizada por cobre I.

Un ejemplo más de síntesis de benzofuranos catalizada por cobre fue realizada por el investigador Wang y su grupo de colaboradores. Para este caso, ellos decidieron desarrollar un



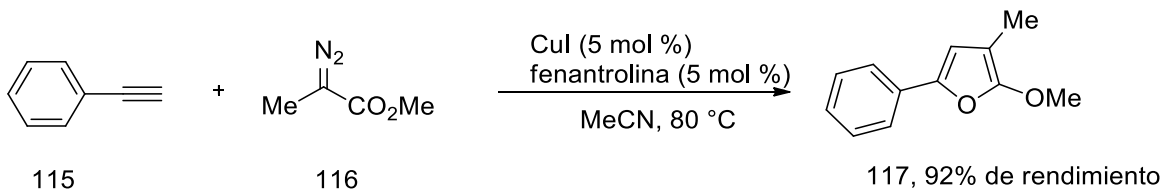
método libre de ligantes que consiste en una ciclación de alquinos terminales con *N*-tosilhidrazonas derivadas de un benzaldehído y catalizados por CuBr (Esquema 42).<sup>74</sup>



**Esquema 42.** Síntesis de benzofurano por medio de ciclación de alquinos terminales con *N*-tosilhidrazona realizada por Wang y su equipo de trabajo.

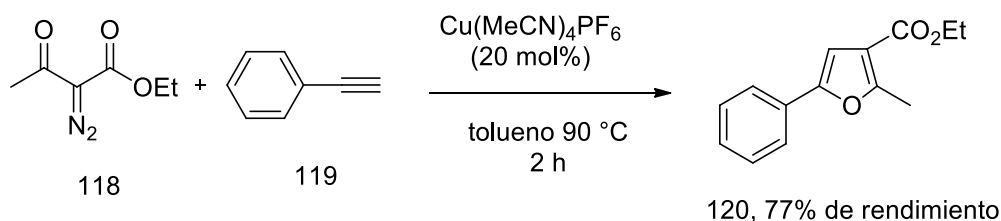
Por lo tanto, esta transformación está basada en *N*-tosilhidrazonas las cuales son fáciles de obtener a partir de sus correspondientes aldehídos. Un rango amplio de grupos funcionales fueron encontrados compatibles y que toleraran las condiciones de reacción. Más aún, este proceso utiliza un catalizador económico como el CuBr y tiene la característica de ser libre de ligantes, de manera que ofrece una ventaja económica significativa sobre métodos anteriores.

Con esta base, Wang nuevamente estudió las reacciones catalizadas por cobre (I), alquinos terminales y diazoacetatos donadores-aceptadores de electrones (Esquema 43).<sup>75</sup> Los resultados obtenidos por la reacción en cascada que desarrollaron este grupo de investigadores forman una ruta para sintetizar furanos trisustituidos y sus derivados con una buena eficiencia y selectividad. Cabe mencionar que esta reacción es operacionalmente fácil ya que es una mezcla de alquinos, diazocompuesto y catalizador y dejando reaccionar 6 horas para obtener los furanos trisustituidos.



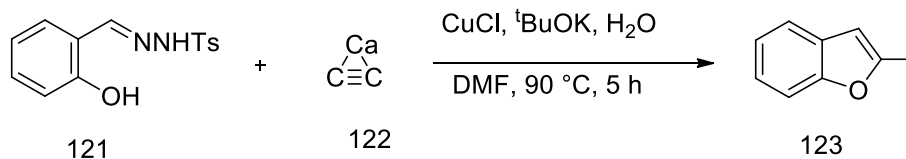
**Esquema 43.** Ciclación de alquinos terminales con diazoésteres catalizada por cobre desarrollada por Wang y colaboradores.

Wang<sup>76</sup> y colaboradores mejoran su trabajo con la síntesis de furanos como una alternativa económica respecto a lo antes ya mencionado y lo hacen a partir de una reacción catalizada por un complejo de cobre,  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -cetoésteres con alquinos terminales para obtener furanos 2,3,5-trisustituídos (Esquema 44). Esta propuesta procede con rendimientos de moderados a buenos con excelente regio selectividad. A diferencia del trabajo previo de Wang<sup>75</sup> esta transformación tiene menores tiempos de reacción.



**Esquema 44.** Síntesis de furano realizada por Wang<sup>76</sup> y ayudantes.

El investigador Li<sup>77</sup> describe una nueva metodología para la construcción de anillos de benzofuranos a partir de la reacción de carburo de calcio y tosilihidrazonas (Esquema 45).



**Esquema 45.** Construcción de anillos de benzofurano realizada por Li.

Los furanos obtenidos por este procedimiento fueron en rendimientos buenos gracias al auxilio del cloruro cuproso como catalizador. El uso de un acetileno listo para el proceso y de fácil acceso dota a este trabajo de grandes ventajas. Además, esta reacción representa una estrategia alternativa y eficiente para la síntesis de benzofuranos por el procedimiento eficiente de costo que representa. De la misma manera, este trabajo confirma el potencial de utilizar carburo de calcio como un reemplazo del acetileno, el cual es un gas difícil de manipular y tóxico en la síntesis orgánica, y provee una oportunidad para establecerlo como una fuente de carbono sustentable en la industria de la química moderna.

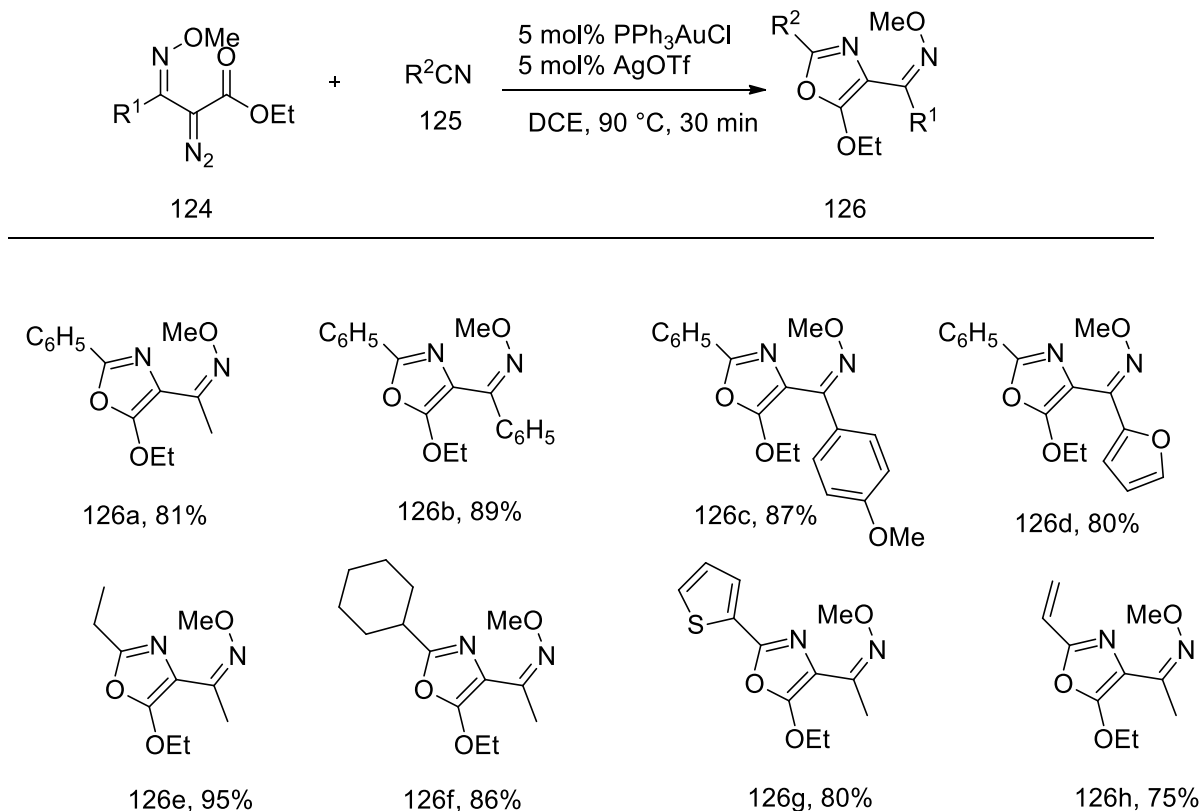
A pesar de que varias metodologías se han reportado para la síntesis de furanos basadas en una reacción catalizada por un metal de transición, entre compuestos  $\alpha$ -diazocarbonilos y alquinos, los métodos siguen sufriendo de una o más limitaciones como lo son bajos rendimientos, pobre regio selectividad, baja eficiencia y un complicado sistema catalítico entre otras. Metales de alto costo como rodio siguen siendo utilizados en la mayoría de los casos para obtener mejores rendimientos.

### 3.6 Síntesis de Oxazoles

Existen varios métodos de síntesis para los oxazoles, el más conocido dentro de los clásicos es el Cornforth.<sup>78</sup> El cual ha sido ampliamente utilizado; sin embargo, este procedimiento resulta ser complejo y de varios pasos. La investigación continua para superar esta dificultad ha llevado a la creación de métodos de síntesis más directos basados en la ciclo adición de nitrilos y acilcarbenos.

Dentro de estas investigaciones, en el año 2016 el científico Park<sup>79</sup> y sus colaboradores identificaron al complejo catiónico de oro carbeno  $\alpha$ -oximimino que puede reaccionar con nucleófilos débiles, incluyendo éteres de enol y nitrilos. Lo cual desencadenó un protocolo alternativo de síntesis basado en  $\alpha$ -diazoximas de éter que permite la eficiente producción de

oxazoles al emplear nitrilos. Para evitar la baja reactividad de los nitrilos, ellos recurrieron a fuertes electrófilos como complejos carbenicos de oro los cuales fueron responsables de hacer producir el oxazol en rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 46).

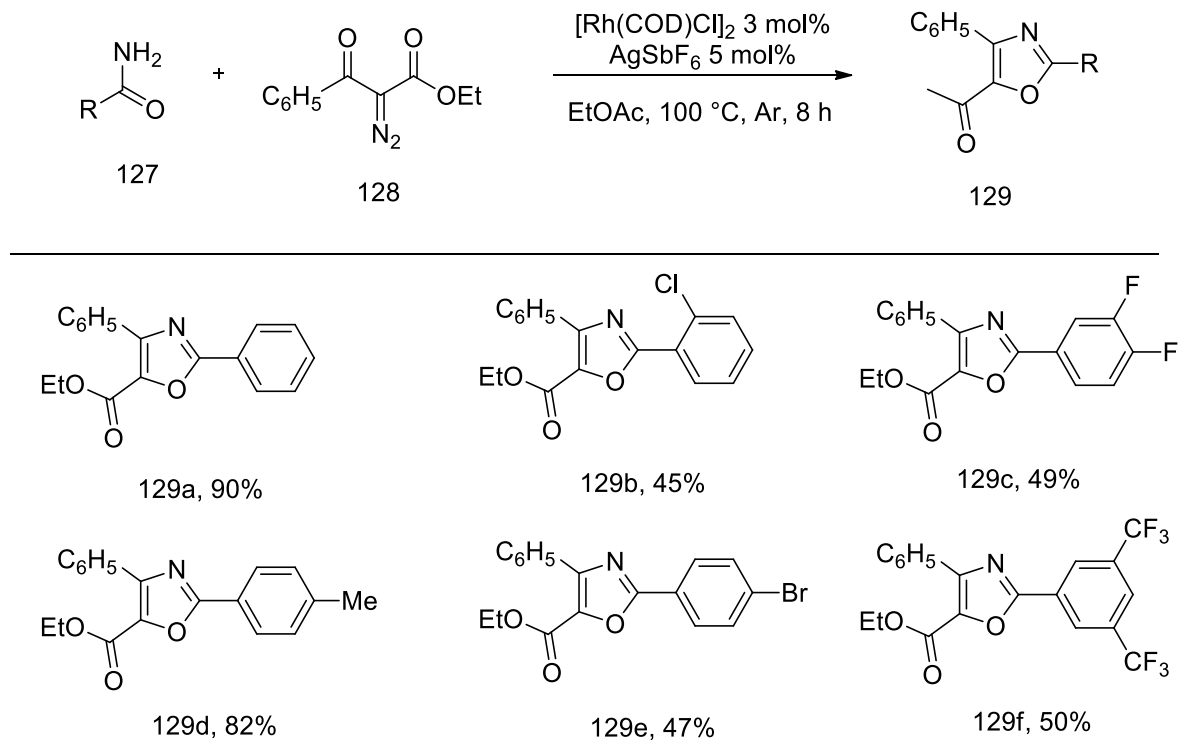


**Esquema 46.** Síntesis de oxazoles Park.<sup>79</sup>

Las condiciones óptimas permiten a diversos éteres de enol y nitrilos participar en la ciclo adición para alcanzar los correspondientes pirroles y oxazoles. Una variedad importante de sustituyentes incluyendo especies ricas en electrones y grupos heteroarenos pudieron ser incorporados en estos núcleos de heterociclos como se puede ver en la molécula 126d (Esquema 46).

Por otro lado, el investigador Zeng y su equipo reportaron en el 2018 el desarrollo de un ataque nucleofílico intermolecular de enlaces  $\text{C}=\text{O}$ . Esta transformación permite la ciclación de enlaces carbonilos con  $\alpha$ -diazó- $\beta$ -cetoésteres catalizada por  $\text{Rh(I)}$ . Este procedimiento lo

llevaron a cabo a través de un ataque muy poco común al carbonilo del oxígeno en los carbenos de Rh(I) y provee el eficiente acceso a estructuras 2,4,5-trisustituidas de 1,3-oxazoles. Además se observó alta tolerancia a los grupos funcionales (Esquema 47).<sup>80</sup>



**Esquema 47.** Ataque nucleofílico intermolecular de oxígeno carbonílico realizado por Zeng.<sup>80</sup>

## 4 Conclusiones

- En conclusión, a través de este trabajo se ha actualizado la importancia de los diazocompuestos en la síntesis de heterocícllos aromáticos con aplicaciones de alto impacto como se ha dado muestra de ello.
- Se actualizaron también la descripción de métodos recientes de síntesis para el indol, pirrol, furano, piridina, oxazol, quinolina e isoquinolina que utilizan diazocompuestos como bloques de construcción.
- Se acentuó la importancia de los diazocompuestos para la construcción de posteriores moléculas con alta relevancia en la sociedad de acuerdo a sus usos.
- Se pudo ejemplificar con moléculas las aplicaciones más importantes de los métodos de síntesis presentados en este trabajo.
- Sin duda y por lo que se ha comentado, los diazocompuestos deberían incluirse como tópicos selectos en el programa académico de las licenciaturas en Química.

## 5 Referencias y Bibliografía

- <sup>1</sup> Green Chemistry and Catalysis; Sheldon, R.A.; Arends, I.; Hanefeld, U.; Ed Wiley-VCH 2007.
- <sup>2</sup> Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, ed. R. G. Harvey, WileyVCH, New York, 1997
- <sup>3</sup> Buntrock RE (2012) Review of Heterocyclic chemistry, 5th edition. *J Chem Educ* 89:1349–1350.
- <sup>4</sup> Patil PS, Lee CC, Huang YW, Zulueta MM, Hung SC (2013) Regioselective and stereoselective benzylidene installation and one-pot protection of D-mannose. *Org Biomol Chem* 11:2605–2612.
- <sup>5</sup> Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 761.
- <sup>6</sup> E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, 16, 2241
- <sup>7</sup> Afzal O., Kumar S., Haider M.R., Ali M.R., Kumar R., Jaggi M., Bawa S, *European journal of medicinal chemistry*, 2015, 97, pp. 871-910.
- <sup>8</sup> O. Afzal et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 2015, 871-910.
- <sup>9</sup> S.M. Rida, S.A. El-Hawash, H.T. Fahmy, A.A. Hazza and M.M. El-Meligy, *Arch. Pharm. Res.*, 2006, 29, 16-25.
- <sup>10</sup> Hiremathad, A.; Patil, M. R.; K. R., C.; Chand, K.; Santos, M. A.; Keri, R. S. *RSC Adv.* 2015, 5, 96809 –96828.
- <sup>11</sup> Pfefferkorn, J. A.; Guzman-Perez, A.; Oates, P. J.; Litchfield, J.; Aspnes, G.; Basak, A.; Benbow, J.; Berliner, M. A.; Bian, J.; Choi, C.; Freeman-Cook, K.; Corbett, J. W.; Didiuk, M.; Dunetz, J. R.; Filipski, K. J.; Hungerford, W. M.; Jones, C. S.; Karki, K.; Ling, A.; Li, J. C.; Patel, L.; Perreault, C.; Risley, H.; Saenz, J.; Song, W.; Tu, M.; Aiello, R.; Atkinson, K.; Barucci, N.; Beebe, D.; Bourassa, P.; Bourbonnais, F.; Brodeur, A. M.; Burbey, R.; Chen, J.; D'Aquila, T.; Derksen, D. R.; Haddish-Berhane, N.; Huang, C.; Landro, J.; Lapworth, A. L.; MacDougall, M.; Perregaux, D.; Pettersen, J.; Robertson, A.; Tan, B.; Treadway, J. L.; Liu, S.; Qiu, X.; Knafels, J.; Ammirati, M.; Song, X.; DaSilva-Jardine, P.; Liras, S.; Sweet, L.; Rolph, T. P. *MedChemComm* 2011, 2, 828 –839.
- <sup>12</sup> Verghese, J.; Liang, A.; Sidhu, P. P. S.; Hindle, M.; Zhou, Q.; Desai, U. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 4126 –4129.
- <sup>13</sup> Huang, Z.; Liu, Y.; Li, Y.; Xiong, L.; Cui, Z.; Song, H.; Liu, H.; Zhao, Q.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* 2011, 59, 635 –644.
- <sup>14</sup> Thompson, R. B. *FASEB J.* 2001, 15, 1671.
- <sup>15</sup> Altaf, A. A., Shahzad, A., Gul, Z., Rasool, N., Badshah, A., Lal, B., & Khan, E. (2015). A review on the medicinal importance of pyridine derivatives. *Journal of Drug Design and medicinal chemistry*, 1(1), 1-11.
- <sup>16</sup> Zhang, H. Z., Zhao, Z. L., & Zhou, C. H. (2018). Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 444-492.
- <sup>17</sup> H.Z. Zhang, L.L. Gan, H. Wang, C.H. Zhou, New progress in azole compounds as antimicrobial agents, *Mini Rev. Med. Chem.* 17 (2017) 122e166.
- <sup>18</sup> A) J.C.P. Mayer, A.C. Sauer, B.A. Iglesias, T.V. Acunha, D.F. Back, O.E.D. Rodrigues, L. Dornelles, Ferrocenylethenyl-substituted 1,3,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles: synthesis, characterization and DNA-binding assays, *J. Organomet. Chem.* 841 (2017) 1e11. B) A. Sysak, B. Obminska-Mrukowicz, Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents, *Eur. J. Med. Chem.* 137 (2017) 292e309. C) C.S. Demmer, L. Bunch, Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies, *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 778e785
- <sup>19</sup> I.H.R. Tomi, J.H. Tomma, A.H.R. Al-Daraji, A.H. Al-Dujaili, Synthesis, characterization and comparative study the microbial activity of some heterocyclic compounds containing oxazole and benzothiazole moieties, *J. Saudi Chem. Soc.* 19 (2015) 392e398
- <sup>20</sup> T. Wang, Z. Yang, Z. Zhang, Y.F. Gong, K.A. Riccardi, P.F. Lin, D.D. Parker, S. Rahematpura, M. Mathew, M. Zheng, N.A. Meanwell, J.F. Kadow, J.A. Bender, Inhibitors of HIV-1 attachment. Part 10. The discovery and structure-activity relationships of 4-azaindole cores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 213e217.
- <sup>21</sup> Y.-J. Liang, K. Yu, B. L, S.-S. Xu, H.-B. Song, B.-Q. Wang, *Chem. Commun.* 2014, 50, 6130.
- <sup>22</sup> Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slatery, C. N.; Maguire, A. N.; Mc Kervey, M. A.; *Chem. Rev.* 2015, 115, 9981.
- <sup>23</sup> K. Yu, Y.-J. Liang, B. Li, B.-Q. Wang, *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358, 661
- <sup>24</sup> K. Mishra, M. Choi, H. Jo, Y. Oh, S. Sharma, S.-H. Han, T. Jeong, S. Han, S.-Y. Lee, I.-S. Kim, *Chem. Commun.* 2015, 51, 17229.
- <sup>25</sup> H. Jiang, S. Gao, J. Xu, X. Wu, A. Lin, H. Yao, *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358, 188.
- <sup>26</sup> G.-D. Tang, C.-L. Pan, X.-W. Li, *Org. Chem. Front.* 2016, 3, 87.
- <sup>27</sup> S. Allu, M. Ravi, K. C. K. Swamy, *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 34, 5697.
- <sup>28</sup> P. Patel, G. Borah, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 35, 2272

- <sup>29</sup> Z.-S. Qi, S.-J. Yu, X.-W. Li, *Org. Lett.* 2016, 18, 700
- <sup>30</sup> Li, Y., Qi, Z., Wang, H., Yang, X., & Li, X. (2016). Ruthenium (II)-Catalyzed C–H Activation of Imidamides and Divergent Couplings with Diazo Compounds: Substrate-Controlled Synthesis of Indoles and 3H-Indoles. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(39), 11877-11881.
- <sup>31</sup> J. Wang, M.-Y. Wang, K.-H. Chen, S.-K. Zha, C. Song, J. Zhu, *Org. Lett.* 2016, 18, 1178
- <sup>32</sup> X. Guo, J.-W. Han, Y.-F. Liu, M.-D. Qin, X.-G. Zhang, B.-H. Chen, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 11505
- <sup>33</sup> Novikov, M. S., Khlebnikov, A. F., Rostovskii, N. V., Tcyrulnikov, S., Suhanova, A. A., Zavyalov, K. V., & Yufit, D. S. (2014). Pseudopericyclic 1, 5-versus Pericyclic 1, 4-and 1, 6-Electrocyclization in Electron-Poor 4-Aryl-2-azabuta-1, 3-dienes: Indole Synthesis from 2 H-Azirines and Diazo Compounds. *The Journal of organic chemistry*, 80(1), 18-29.
- <sup>34</sup> Zhou, L., Shi, Y., Xiao, Q., Liu, Y., Ye, F., Zhang, Y., & Wang, J. (2011). CuBr-catalyzed coupling of N-tosylhydrazones and terminal alkynes: synthesis of benzofurans and indoles. *Organic letters*, 13(5), 968-971.
- <sup>35</sup> J. Sun, J. Li, G. Xu, G. Liu; *Org. Biomol. Chem.* , 2014, 12, 1387
- <sup>36</sup> Lv, H., Shi, J., Wu, B., Guo, Y., Huang, J., & Yi, W. (2017). One-pot synthesis of 2, 3-difunctionalized indoles via Rh (iii)-catalyzed carbenoid insertion C–H activation/cyclization. *Organic & biomolecular chemistry*, 15(38), 8054-8058.
- <sup>37</sup> A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1893, 26, 1903
- <sup>38</sup> A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1911, 44, 2030
- <sup>39</sup> P. Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1893, 26, 419
- <sup>40</sup> a) B. Wang, B. Lu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* 2008, 10, 2761; b) N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 12050; c) P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba, *Org. Lett.* 2010, 12, 5688; d) X. H. Wei, M. Zhao, Z. Y. Du, X. Li, *Org. Lett.* 2011, 13, 4636; e) R. K. Chinnagolla, S. Pimparkar, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* 2012, 14, 3032; f) C. Kornhaass, J. Li, L. Ackermann, *J. Org. Chem.* 2012, 77, 9190.
- <sup>41</sup> W.-W. Chan, S.-F. Lo, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 13565
- <sup>42</sup> Z. Shi, D.-C. Koester, M. Boultheadakis-Arapinis, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 12204.
- <sup>43</sup> R. S. Phatake, P. Patel, C. V. Ramana, *Org. Lett.* 2016, 18, 292.
- <sup>44</sup> X.-G. Li, M. Sun, Q. Jin, K. Liu, P.-N. Liu, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 3901.
- <sup>45</sup> H. Chu, P. Xue, J.-T. Yu, J. Cheng, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 8009
- <sup>46</sup> X. Lin, R. Chauvin, Y.-L. Yu, L.-H. Wang, L.-H. Xu, X.-L. Cui, *ChemistrySelect* 2017, 2, 2383.
- <sup>47</sup> J. Wang, S.-K. Zha, K.-H. Chen, F.-F. Zhang, J. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 4848
- <sup>48</sup> X.-B. Yang, J.-Y. Jie, H.-Y. Li, M.-H. Piao, *RSC Adv.* 2016, 6, 57371
- <sup>49</sup> H. Wang, L. Li, S. Yu, Y. Li, X. Li, *Org. Lett.* 2016, 18, 2914.
- <sup>50</sup> G. Borah, D. Ramaiah, P. Patel, *Chemistry Select* 2018, 3, 10333.
- <sup>51</sup> Jie Li, Mengyao Tang, Lei Zang, Xiaolei Zhang, Zhao Zhang, and Lutz Ackerman. *Organic Letters* 2016 18 (11), 2742-2745
- <sup>52</sup> Ruifeng Zhu, Guolin Cheng, Chunqi Jia, Lulu Xue, and Xiuling Cui. *The Journal of Organic Chemistry* 2016 81 (17), 7539-7544
- <sup>53</sup> PENDIENTE
- <sup>54</sup> Meijere, A. D.; Zezschwitz, P. V.; Brase, S. *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 413.
- <sup>55</sup> Hong, D., Zhu, Y., Li, Y., Lin, X., Lu, P., & Wang, Y. (2011). Three-component synthesis of polysubstituted pyrroles from  $\alpha$ -diazoketones, nitroalkenes, and amines. *Organic Letters*, 13(17), 4668-4671.
- <sup>56</sup> Y. Jiang, W. C. Chan and C.-M. Park, *Chem. Sci.*, 2014, 5, 2347
- <sup>57</sup> G. O'Donnell, R. Poeschl, O. Zimhony, M. Gunaratnam, J. B. C. Moreira, S. Neidle, D. Evangelopoulos, S. Bhakta, J. P. Malkinson, H. I. Boshoff, *J. Nat. Prod.*, 2009
- <sup>58</sup> E. Rajanarendar, S. Raju, M. N. Reddy, S. R. Krishna, L. H. Kiran, A. R. N. Reddy, Y. N. Reddy, *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 50, 274–279
- <sup>59</sup> T. Nishida, A. Fukazawa, E. Yamaguchi, H. Oshima, S. Yamaguchi, M. Kanai, Y. Kuninobu, *Chem. Asian J.* 2014, 9, 1026–1030
- <sup>60</sup> a) H. Wang, M. Zhu, S. Ye, J. Wu, *RSC Adv.* 2013, 3, 13626–13629; b) B. Yao, R.-J. Song, Y. Liu, Y.-X. Xie, J.-H. Li, M.-K. Wang, R.-Y. Tang, X.-G. Zhang, C.-L. Deng, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 1890–1896; c) Q. Ding, D. Wang, X. Sang, Y. Lin, Y. Peng, *Tetrahedron* 2012, 68, 8869–8905



- 
- <sup>61</sup> a) H.-S. Yeom, S. Kim, S. Shin, *Synlett* 2008, 924–928; b) H.-S. Yeom, Y. Lee, J.-E. Lee, S. Shin, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 4744–4752.
- <sup>62</sup> a) Y.-J. Liu, X. Hui, W.-J. Kong, M. Shang, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *Nature* 2014, 515, 389–393 ; b) N. Schröder, F. Lied, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 1448–1451; c) D.-T. D. Tang, K. D. Collins, J. B. Ernst, F. Glorius, *Angew. Chem.* 2014, 126, 1840–1844; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 1809–1813.
- <sup>63</sup> Sun, P. , Wu, Y. , Yang, T. , Wu, X. , Xu, J. , Lin, A. and Yao, H. (2015), Synthesis of Heterocycle-fused Pyridine N-Oxides from Oximes and Diazo Compounds via RhIII-Catalyzed C–H Activation and Annulation. *Adv. Synth. Catal.*, 357: 2469-2473.
- <sup>64</sup> C. Fontenas, E. Bejan, H. A. Haddou, G. G. A. Balavoine, *Synth. Commun.* 1995, 25, 629–633.
- <sup>65</sup> L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 2241–2246.
- <sup>66</sup> M. P. Clark, M. A. Lockwood, F. F. Wagner, M. G. Natchus, B. C. Doroh, T. L. Johnson, W. A. Tahirovic, W. Lawrence, J. M. Wiseman, J. W. Skudlarek (Altiris Therapeutics), WO2009121063, 2009.
- <sup>67</sup> X. Qi, L. Dai and C.-M. Park, *Chem. Commun.*, 2012, 48, 11244.
- <sup>68</sup> Huang, Y., Li, X., Yu, Y., Zhu, C., Wu, W., & Jiang, H. (2016). Copper-Mediated [3+ 2] Oxidative Cyclization Reaction of N-Tosylhydrazones and  $\beta$ -Ketoesters: Synthesis of 2, 3, 5-Trisubstituted Furans. *The Journal of organic chemistry*, 81(12), 5014-5020.
- <sup>69</sup> Doyle, M. P.; McKervey, M.A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, NY, 1998.
- <sup>70</sup> Davies, H. M. L.; Romines, K. R. *Tetrahedron* 1988, 44, 3343.
- <sup>71</sup> Cui, X.; Xu, X.; Wojtas, L.; Kim, M. M.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 19981
- <sup>72</sup> Xia, L.; Lee, Y. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3430.
- <sup>73</sup> Swenson, A. K.; Higgins, K. E.; Brewer, M. G.; Brennessel, W. W.; Coleman, M. G. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 7483
- <sup>74</sup> Zhou L., Shi Y., Xiao Q., Liu Y., Ye F., Zhang Y., Wang J. *Organic Letters* 2011 13 (5), 968-971
- <sup>75</sup> Zhou, L., Ma, J., Zhang, Y., & Wang, J. (2011). Copper-catalyzed cascade coupling/cyclization of terminal alkynes with diazoacetates: a straightforward route for trisubstituted furans. *Tetrahedron letters*, 52(42), 5484-5487.
- <sup>76</sup> Zhou, L.; Ma, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2558.
- <sup>77</sup> Fu, R., & Li, Z. (2018). Direct Synthesis of 2-Methylbenzofurans from Calcium Carbide and Salicylaldehyde p-Tosylhydrazones. *Organic letters*, 20(8), 2342-2345.
- <sup>78</sup> J. W. Cornforth and R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.*, 1947, 96.
- <sup>79</sup> Loy, N. S., Choi, S., Kim, S., & Park, C. M. (2016). The synthesis of pyrroles and oxazoles based on gold  $\alpha$ -imino carbene complexes. *Chemical Communications*, 52(46), 7336-7339.
- <sup>80</sup> Z. Cheng, X. Hu, J. Huang, W. Zeng; *Org. Lett.*, 2018, 20, 13, pp 3980–3983