

00582

**UNAM**  
**POSGRADO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

CICLACION INTRAMOLECULAR DE CARBENOIDES DE RODIO  
DERIVADOS DE 2-DIAZOALCANOILPIRROLES Y  
3-DIAZOALCANOILINDOLES

**T E S I S**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

**ERICK CUEVAS YAÑEZ**

TUTOR: DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA †



2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**

**Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado**

**P r e s e n t e**

Me es grato informarle que el alumno **ERICK CUEVAS YÁÑEZ**, con número de cuenta 98815719 y expediente 5981114, presentará su examen para optar por el grado de Doctor en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **“Ciclación intramolecular de carbenoides de rodio derivados de 2-diazoalcanoilpirroles y 3-diazoalcanoilindoles”**, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dra. Martha Eugenia Albores Velasco	Facultad de Química, UNAM
Primer vocal	Dra. Martha Sonia Morales Ríos	CINVESTAV
Segundo vocal	Dr. Armando Cabrera Ortiz	Instituto de Química, UNAM
Tercer vocal	Dra. Patricia Elvira García y García	UAE Morelos
Secretario	Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo	Instituto de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán
Segundo suplente	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM

**Nota: Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma**

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**

Cd. Universitaria, D.F. a 08 de marzo de 2004.

**A t e n t a m e n t e.**



**DR. MIGUEL COSTAS BASÍN**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza (q.e.p.d.) y la asesoría del Dr. Joseph M. Muchowski.



*A todos aquellos que han creído en mí y han depositado su confianza en mi persona.*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo manifestar mi profundo agradecimiento al Dr. Raymundo Cruz, quien me apoyó incondicionalmente en la realización del presente proyecto. A pesar de su gran ausencia, siento que el Dr. Cruz estaría muy contento por la forma en que se concluyó este trabajo.

Al Dr. Joseph Muchowski, quien siempre me ha escuchado durante estos años y quien amablemente me ha brindado valiosas sugerencias sin las cuales no hubiera podido superar los obstáculos que se me presentaron en la realización de los experimentos.

A los miembros de mi comité tutelar y del H. Jurado por todas sus atenciones y comentarios que me ayudaron a enriquecer este trabajo.

Al Instituto de Química de la UNAM, especialmente al personal de la biblioteca y a los técnicos que determinaron los espectros de los compuestos obtenidos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada sin la cual hubiera sido imposible continuar con mis estudios de doctorado.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
I. SÍNTESIS DE DIAZOCETONAS	28
II. SÍNTESIS DE DIAZOCETOÉSTERES	42
III. CICLACIÓN DE DIAZOALCANOILPIRROLES Y DIAZOALCANOILINDOLES	47
CONCLUSIONES	56
SECCIÓN EXPERIMENTAL	57
REFERENCIAS	82
ANEXOS	91

## ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
Bn	Bencilo
BOC	t-Butoxicarbonilo
Bu	Butilo
°C	Grado centígrado
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DEAD	Diazodicarboxilato de dietilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EDA	Diazoacetato de etilo
EM	Espectrometría de Masas
EM-AR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
g	Gramo
h	Hora
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Espectrofotometría de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Me	Metilo
mg	miligramo
mL	mililitro
min	minuto
mmol	milimol
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
Ph	fenilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

## RESUMEN

Las  $\alpha$ -diazocetonas y  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres derivados de los ácidos 2-pirrolilacético, 2-pirrolilpropiónico, 3-indolilacético y 3-indolilpropiónico generaron productos derivados de la ciclación a través de un carbenoide cuando se hicieron reaccionar con cantidades catalíticas de acetato de rodio (II).

Se presenta un método nuevo, suave y sencillo para preparar  $\alpha$ -diazocetonas a partir de ácidos carboxílicos. El procedimiento involucra la reacción de ácidos carboxílicos con trifenilfosfina, NBS y el posterior tratamiento con diazometano. Experimentos de RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  demostraron que el proceso ocurre a través de una sal de aciloxifosfonio como intermediario de reacción.

Los compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos reaccionaron directamente con bromuro de metilmagnesio a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , los intermediarios de organomagnesio derivados pueden ser tratados con diversos electrófilos, especialmente con cloroformatos de alquilo para dar  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres en buenos rendimientos.

## ABSTRACT

$\alpha$ -Diazoketones and  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters derived from 2-pyrrolylacetic, 2-pyrrolylpropionic, 3-indolylacetic and 3-indolylpropionic acids afforded carbenoid derived cyclization products on treatment with catalytic rhodium (II) acetate.

A novel and simple method to prepare  $\alpha$ -diazoketones from carboxylic acids is presented. The procedure involves the reaction of carboxylic acids with triphenylphosphine/NBS and subsequent treatment with diazomethane.  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR experiments demonstrated that the process occurs through an acyloxyphosphonium salt as a key intermediate.

In addition,  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds react with methylmagnesium bromide directly at  $-78^\circ$ . The corresponding organomagnesium intermediate can be treated with several electrophiles, especially alkyl chloroformates, to afford  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters in good yields.

## ANTECEDENTES

El interés en síntesis orgánica por los compuestos diazo como fuentes de carbenoides ha crecido de manera importante en los últimos años, como resultado del desarrollo de catalizadores a partir de metales de transición, así como del diseño de estrategias de síntesis en donde se prefiere, como paso clave, el uso de intermediarios de tipo carbenoide.<sup>1-4</sup> Los métodos catalíticos han sustituido casi por completo a los anteriores procesos térmicos y fotoquímicos, debido a que estos procesos se llevan a cabo en condiciones muy suaves de presión y temperatura, además de ser limpios y eficientes. Adicionalmente, en años recientes ha existido un avance significativo en la comprensión de los mecanismos de reacción que suceden en tales transformaciones.

La catálisis de la descomposición de compuestos diazo por medio de metales de transición se conoce desde hace más de 90 años.<sup>5</sup> La primera síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos data de los trabajos de Curtius<sup>6</sup> acerca de la diazoación de  $\alpha$ -aminoácidos (el diazoacetato de etilo se preparó por vez primera en 1883 a partir de la glicina<sup>6b</sup>). Aunque Wolff descubrió en 1912 la transposición que lleva su nombre,<sup>7</sup> no fue sino hasta el final de la década de los años 20's con los descubrimientos de Arndt, Eister, Bradley y Robinson<sup>3</sup> que los compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos fueron disponibles por medio de la reacción de acilación de diazometano y análogos, siendo la acilación de diazoalcanos la ruta más sencilla y directa para la preparación de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos acíclicos terminales. La otra gran técnica para preparar compuestos diazo la desarrolló el grupo encabezado por Regitz<sup>8</sup> en la segunda mitad del siglo veinte y se le conoce como la transferencia de grupo diazo, con la cual son disponibles en la actualidad tanto diazocetonas como diazoésteres, sistemas terminales o no terminales, cíclicos o lineales; debido a lo anterior esta técnica ocupa un lugar especial en la síntesis de compuestos diazo.

Al mismo tiempo que se desarrollaban nuevas metodologías para preparar compuestos diazo, se estaban desarrollando nuevos y mejores catalizadores para la formación de carbenoides. Hasta 1960 los bronce de cobre y el sulfato de cobre dominaban el panorama de esta catálisis. Fue hasta 1966 cuando Nozaki<sup>9</sup> introdujo el uso del bis(acetilacetonato)cobre(II) para catalizar reacciones de ciclopropanación. Desde aquel momento, se empezaron a desarrollar de manera sorprendente las aplicaciones de los catalizadores modernos a partir de cobre, tales como triflato o trialquilarilfosfitos que tienen la ventaja adicional de permitir la preparación de complejos quirales y realizar de manera efectiva la catálisis asimétrica de algunos procesos.

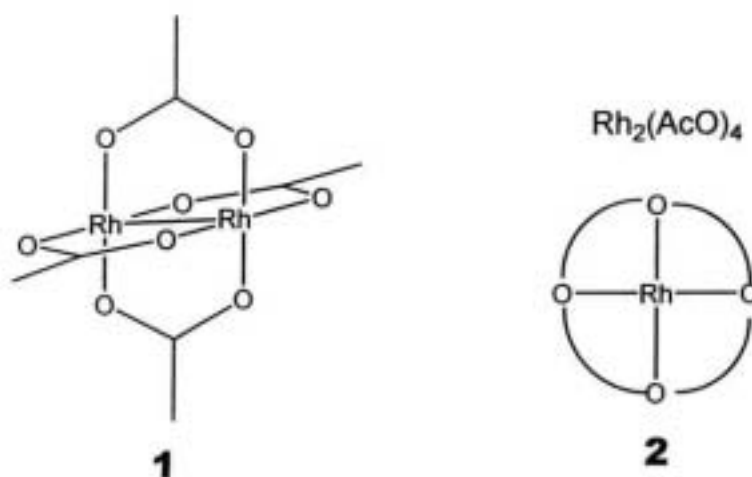
Sin embargo, una de las más grandes contribuciones que se han hecho en el campo de la catálisis de descomposición de los compuestos diazo se debió al descubrimiento y uso de sales de rodio, siendo el más común de ellos el acetato de rodio(II) introducido por Teyssie y colaboradores.<sup>10</sup> Este catalizador ha desempeñado un papel fundamental en la comprensión de las transformaciones que implican carbenoides.

A pesar de que los catalizadores de cobre también tienen usos importantes en esta área, particularmente en la ciclopropanación, no cubren el amplio espectro de reactividad del que gozan los carboxilatos de rodio(II), que son catalíticamente activos en las inserciones a enlaces C-H, O-H, S-H y N-H y en la cicloadición aromática, además de la ciclopropanación.

En general, los carboxilatos de rodio son sustancias estables térmicamente y estables al aire, lo cual les permite ser manejados sin dificultad. El acetato de rodio **1** (esquema 1) es un compuesto bimetalico con cuatro ligantes puenteados de acetato y posee un sitio de coordinación vacante en la posición axial del metal; presenta además una geometría octaédrica donde cada cara en que se encuentra un átomo de rodio asemeja una pared circular (**2**) con una circunferencia rica en densidad electrónica, mientras que el centro permanece deficiente de ella. El



acetato de rodio forma rápidamente aductos con ligantes electrodonadores, tales como nitrilos y aminas.<sup>11</sup> Sin embargo, parece ser que no forma complejos con olefinas en disolución.<sup>12,13</sup> En contraste, la coordinación de olefinas con el análogo trifluoroacetato de rodio,  $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4$ , así como del perfluorobutirato de rodio  $\text{Rh}_2(\text{C}_3\text{F}_7\text{COO})_4$ , se genera rápidamente, donde solo se coordina uno de los sitios metálicos.<sup>13</sup>

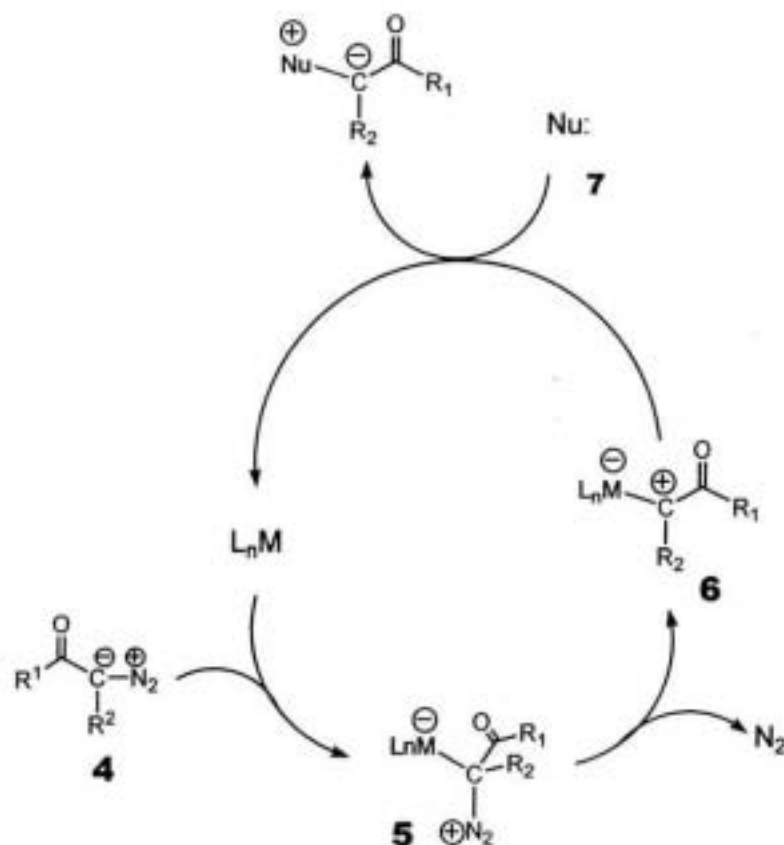


**Esquema 1.** Representación del acetato de rodio (II),  $\text{Rh}_2(\text{AcO})_4$ .

Por otra parte, los metales de transición que son efectivos como catalizadores en la descomposición de compuestos diazo, son ácidos de Lewis y su actividad catalítica depende de la insaturación coordinativa del centro metálico, lo cual hace que reaccionen como electrófilos frente a compuestos diazo. En 1952, Yates<sup>14</sup> propuso que los catalizadores de metales de transición reaccionan con compuestos diazo para generar carbenoides del tipo 3.



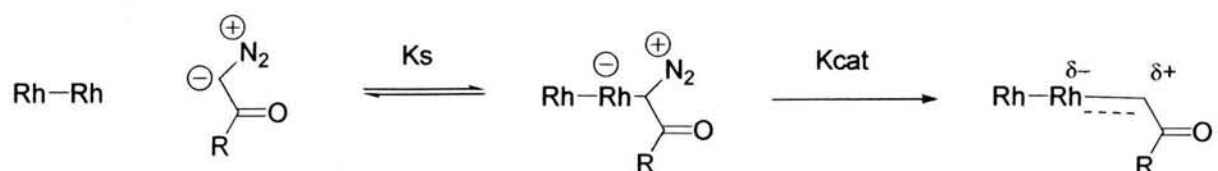
El mecanismo de reacción que generalmente es aceptado se ilustra a continuación en el esquema 2 e inicia con la coordinación de la diazocetona **4** con el catalizador metálico, en donde la adición electrofílica provoca la pérdida de nitrógeno molecular y la producción de una especie carbenoide (**6**). La transferencia de la parte carbénica electrofílica a un nucleófilo (Nu:, **7**), regenera el compuesto catalíticamente activo  $L_nM$  y completa el ciclo catalítico.



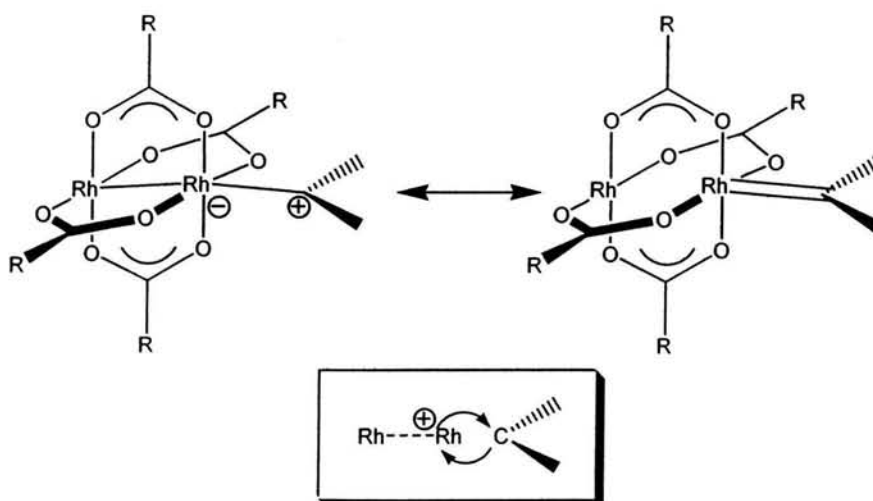
**Esquema 2.** Ciclo catalítico de los compuestos diazocarbonílicos con metales de transición.

La actividad catalítica de los complejos de metales de transición depende de la insaturación de los enlaces de coordinación del centro metálico, lo que les permite reaccionar como electrófilos frente a compuestos diazo.<sup>4</sup> Por otra parte, Pirrung y Morehead<sup>15</sup> describieron la descomposición catalítica de compuestos diazo con sales de rodio como un proceso de saturación del catalizador y propusieron que el paso que determina la rapidez de reacción es la formación del

carbenoide y no el ataque sobre el sustrato. En general, las reacciones de carbenoides de rodio derivadas de diazocetonas siguen una cinética de reacción de tipo Michaelis-Menten a semejanza de las reacciones enzimáticas.<sup>16</sup>



Recientemente, el grupo de investigación de Wang<sup>17</sup> realizó un estudio de las relaciones de energía libre en diazofenilacetatos con sustituyentes de naturaleza diversa en el anillo aromático y concluyó que el posible intermediario no era un carbeno metálico, ni tampoco un catión estabilizado por el metal como la estructura **5** ( ver esquema 2), sino más bien una especie en donde una carga positiva se distribuye en los dos centros metálicos del catalizador. Para reforzar esta última idea, los cálculos teóricos optimizados con el paquete Gaussian-94 DFT Becke 3LYP/3-21G(d)/LANL2DZ<sup>18</sup> revelan que el intermediario en las reacciones catalizadas por carboxilatos de rodio se asemejan más a las estructuras presentadas en el esquema 3 en donde ambos centros metálicos del catalizador intervienen en la estabilización del carbenoide.



**Esquema 3.** Representaciones de las posibles estructuras de las especies carbenoides.

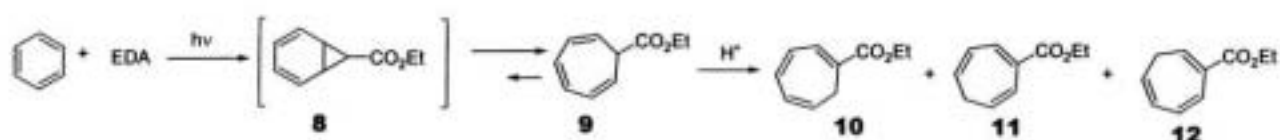
También, se determinó que en el caso de los catalizadores con dos centros metálicos, sólo se tiene un sitio de reacción por cada par de átomos, es decir, que por cada molécula de catalizador únicamente se cuenta con un sitio activo.

Los compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos constituyen un grupo de gran versatilidad en síntesis orgánica. Dentro de las reacciones más importantes que se efectúan con ellos, encontramos aquellas que involucran la pérdida de nitrógeno, activada ya sea por medio térmico, fotoquímico o catalítico. Los compuestos diazocarbonílicos reaccionan estequiométricamente con ácidos de Brønsted (y electrófilos) para llevar a cabo posteriormente reacciones de sustitución nucleofílica,<sup>19</sup> con metales de transición, así como con sus sales, por medio catalítico.

Dentro de las especies intermediarias que se pueden encontrar en los distintos tipos de reacción de los compuestos diazocarbonílicos, están los carbenos, carbenoides (complejos de carbenos), iluros de carbonilo y cationes de diazonio. La manera más útil de clasificar las reacciones que se llevan a cabo con estos compuestos se basa en sus productos más que en sus intermediarios o sus mecanismos de reacción

Existe una amplia gama de reacciones de compuestos diazocarbonílicos. Dentro de las más útiles en síntesis orgánica, se pueden mencionar la ciclopropanación, la transposición de Wolff,<sup>20</sup> la reacción con sistemas aromáticos y heteroaromáticos, la inserción en enlaces C-H desactivados y la formación de iluros,<sup>21, 22</sup> principalmente. Ciertamente, existen más reacciones (adición dipolar, sustitución  $\alpha,\alpha$ ; dimerización, etc.), pero para efectos del presente trabajo se tomarán en cuenta únicamente el primer grupo de reacciones citadas. Sin excepción, para cada reacción que se lleva a cabo intermolecularmente existe su contraparte intramolecular, siendo este tipo de procesos los que sin duda han mantenido el interés en los compuestos diazocarbonílicos como intermediarios sintéticos.

Poco tiempo después del descubrimiento del diazoacetato de etilo (EDA), Büchner<sup>23</sup> comenzó la investigación de las reacciones de este compuesto con alquenos, alquinos y sistemas aromáticos. Inicialmente, pensaba que la descomposición térmica del diazoacetato de etilo generaba un solo producto, al cual se le dio la estructura del norcadieno. Posteriormente, se descubrió que la hidrólisis del producto daba una mezcla isomérica de ácidos carboxílicos. Actualmente, se sabe que la reacción original de Büchner produce cuatro ésteres cicloheptatrienílicos (**9-12**).

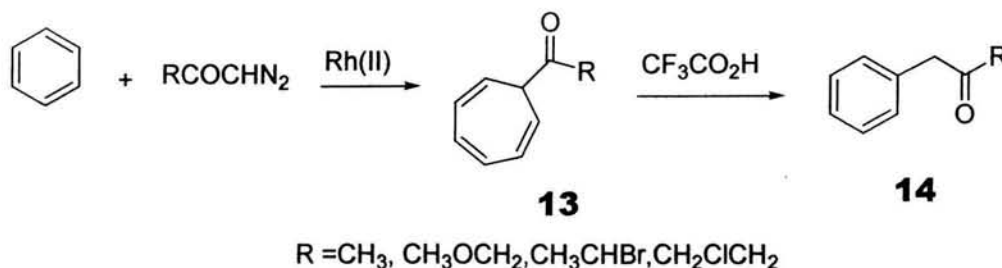


La reacción fotoquímica se llevó a cabo de igual manera. De los resultados experimentales, se propone que la adición del carbetoxicarbeno al benceno, se lleva a cabo por medio de un intermediario norcadieno inestable (**8**) que está en equilibrio tautomérico con el heptatrieno **9** que es más estable. Los productos restantes son isómeros que se forman por la transposición sigmatrópica inducida fotoquímicamente. La reacción de Büchner se ha transformado en una herramienta útil para obtener una variedad amplia de anillos de 7 miembros, muchos de los cuales se pueden convertir en productos naturales y azulenos que no se encuentran presentes en la naturaleza.<sup>1</sup>

Los principales problemas que presentan las reacciones de Büchner (productos colaterales, bajo rendimiento) se pueden eliminar utilizando catalizadores de carboxilato de rodio(II).<sup>24</sup> En general, se ha observado que la descomposición catalítica de diazoacetatos de alquilo a temperatura ambiente, produce ésteres cicloheptatriénicos controlados cinéticamente con altos rendimientos. La regioselectividad observada en los productos isoméricos se

atribuye al ataque del carbenoide de rodio, muy electrofílico, a anillos aromáticos, siendo maximizada en sistemas más ricos en electrones.

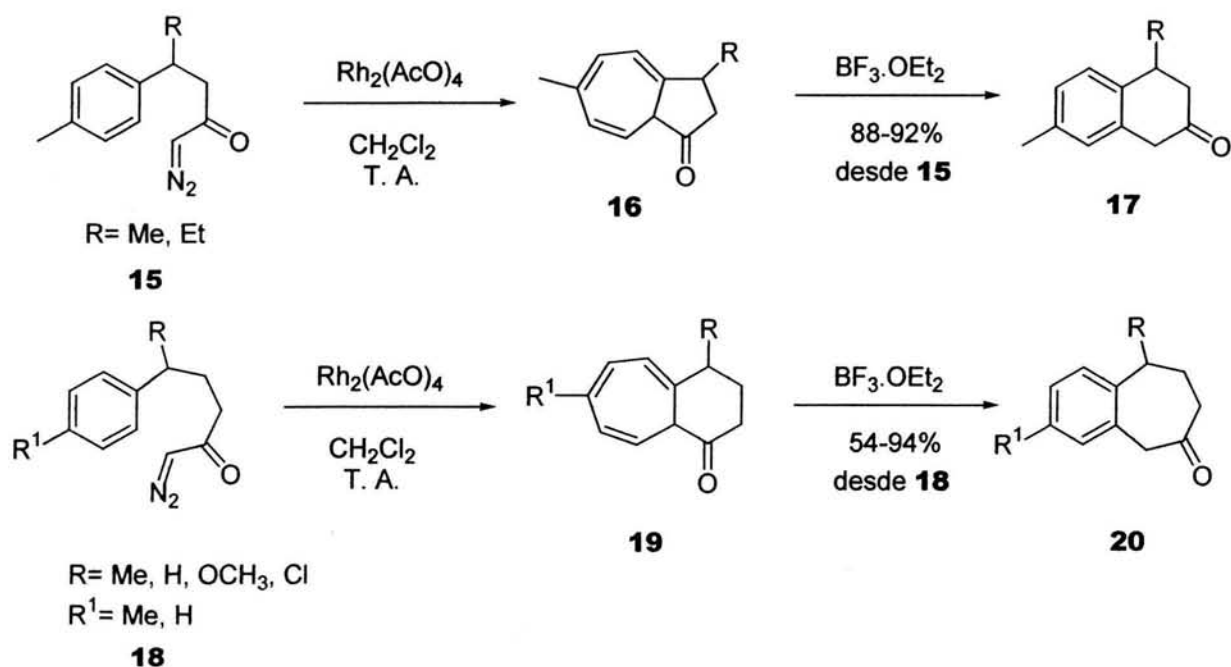
También se conoce la reacción con diazocetonas, siendo una de sus principales ventajas la posibilidad de contraer el sistema heptatriénico **13** a cetonas bencílicas **14** por tratamiento con ácido trifluoroacético.<sup>25</sup>



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

Inicialmente, se prepararon azulenos a partir de la descomposición de diazocetonas derivadas de ácidos 3-arylpropiónicos catalizadas por cobre metálico tal como informan Treibs<sup>26</sup> y Julia,<sup>27</sup> o bien utilizando cloruro de cobre como reporta Scott.<sup>28</sup> Asimismo Vogel<sup>29</sup> realizó la preparación de diversos annulenos involucrando en uno de los pasos de síntesis la descomposición de una arildiazocetona empleando cobre metálico como catalizador; sin embargo, los rendimientos en todos estos casos no fueron mayores del 40%, además de que las condiciones son relativamente drásticas ya que reacciones se llevaban a cabo refluyendo disolventes tales como benceno o ciclohexano.

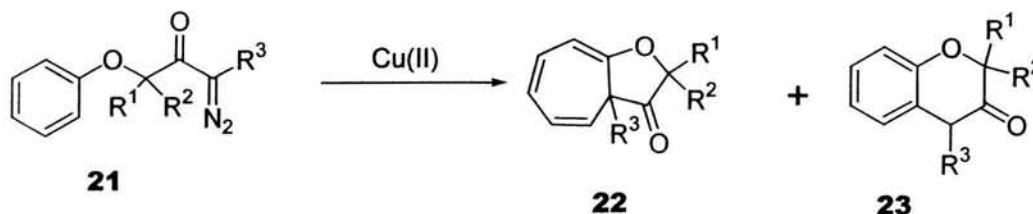
Con el advenimiento de los catalizadores a base de rodio, no solo las condiciones de reacción se volvieron más suaves, sino que la eficiencia de los procesos aumentó de forma considerable. En una versión intramolecular de la reacción realizada tiempo atrás por Büchner, Sonawane y colaboradores<sup>30</sup> encontraron que la reacción de la diazocetona **15** con acetato de rodio(II) genera la azulenona **16**, la cual por tratamiento con trifloruro de boro produce la tetralona **17** con rendimientos globales del 90%. De manera análoga, las diazocetonas **18** forman las benzosuberonas **20** a través de los compuestos **19**. De forma similar, McKervery<sup>31</sup> reportó reacciones de adición de carbenoides a sistemas aromáticos y también realizó cicloadiciones de diazocetonas derivadas de bifenilos para preparar benzazulenos.<sup>32</sup>



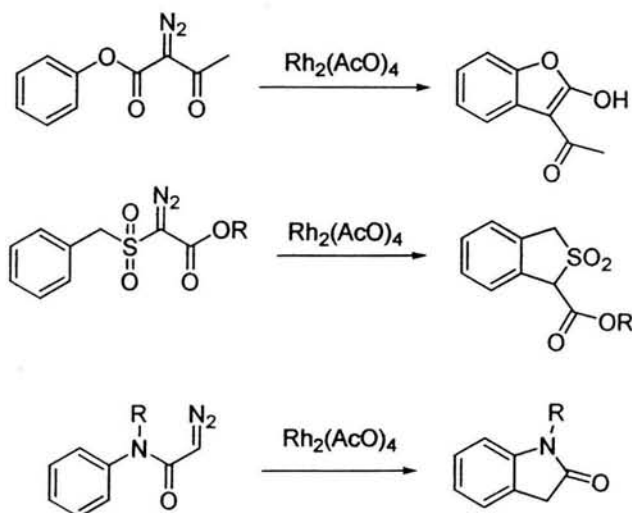
Dentro de los procesos intramoleculares se ha observado que es posible formar sistemas heterocíclicos si se utilizan los sustratos adecuados, por ejemplo Saba y colaboradores<sup>33</sup> informan que las diazocetonas **21** con sustituyentes  $\alpha$ -fenoxi sufren ciclación catalítica con bis(hexafluoroacetato) de cobre (II) y



generan mezclas de cicloheptafuranonas (**22**) y cromanonas (**23**), cuya composición depende de los sustituyentes empleados en los compuestos precursores. Además se observó que las cicloheptafuranonas recuperan la aromaticidad fácilmente y se convierten en las respectivas cromanonas al contacto con la gel de sílice.

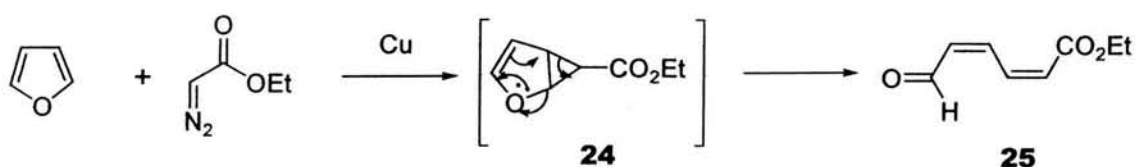


A las reacciones referidas con anterioridad se les clasifica como cicloadiciones aromáticas de carbenos derivados de diazocetonas. Existe otro tipo de reacción intramolecular de compuestos diazocarbonílicos sobre sistemas aromáticos que aparentemente no siguen el mismo mecanismo. Se ha sugerido que este proceso es una inserción al enlace C-H aromático, pero no se han llevado a cabo experimentos que confirmen esta teoría. El rasgo común de estas reacciones es la formación de un anillo de cinco miembros (homocíclico o heterocíclico) fusionado con un anillo aromático. Los grupos de Durst,<sup>34</sup> Doyle<sup>35</sup> y Padwa<sup>36</sup> han estudiado este tipo de cicloadiciones.

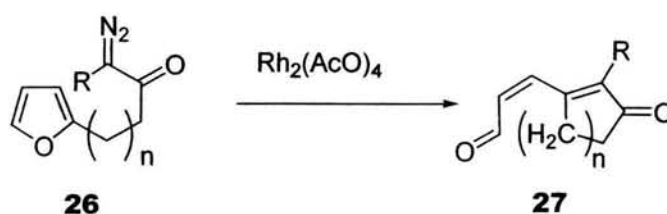




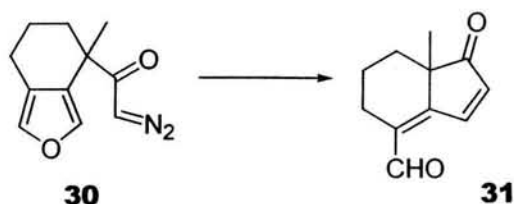
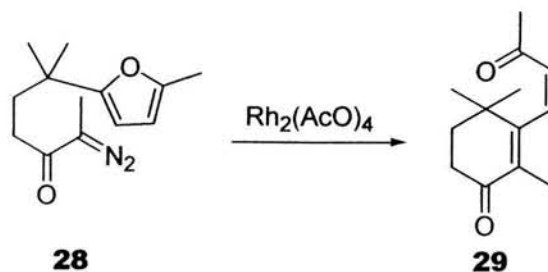
Otros compuestos aromáticos cuyas reacciones con compuestos diazocarbonílicos han encontrado aplicaciones en síntesis orgánica son los furanos, tiofenos y pirroles. En los furanos, uno de los primeros estudios que se realizaron con catalizadores de cobre fueron realizados por Novák y Sorm,<sup>37</sup> quienes observaron que la reacción entre furano y diazoacetato de etilo generaba el aducto **25** a través del producto de la ciclopropanación **24**. Reacciones similares se han llevado a cabo utilizando acetato de rodio como catalizador, las cuales se han aprovechado en la síntesis de los fragmentos de leucotrienos LTB<sub>3</sub> y corticocina, así como derivados del ácido 6-aryl-1-oxo-2,4-hexadienoico.<sup>38</sup>



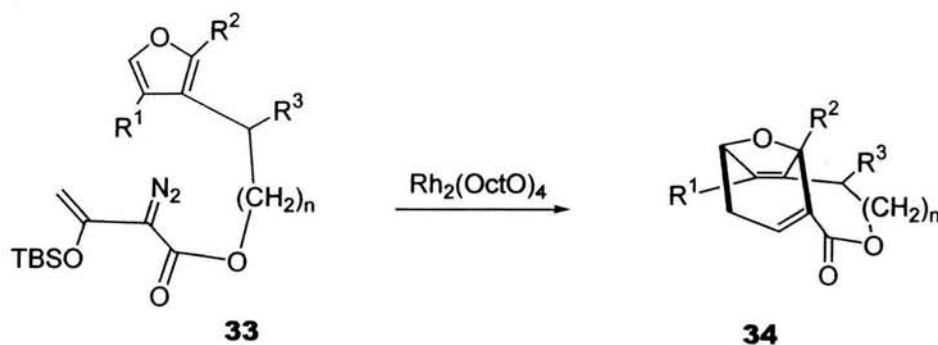
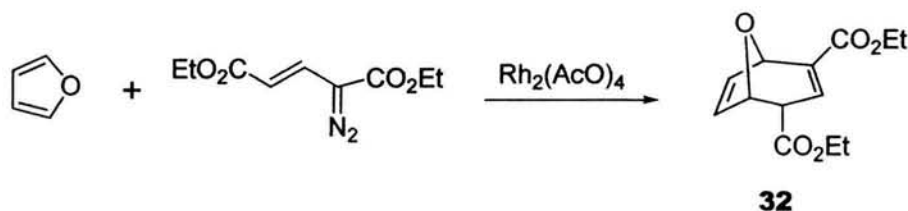
Por otra parte, la versión intramolecular ha probado ser muy exitosa, y con ella se han obtenido cicloalcanonas del tipo **27** a partir de los diazoalcanoilfuranos **26** tal como reportan los grupos de Wenkert,<sup>39</sup> Padwa<sup>40</sup> y Nwaji.<sup>41</sup>



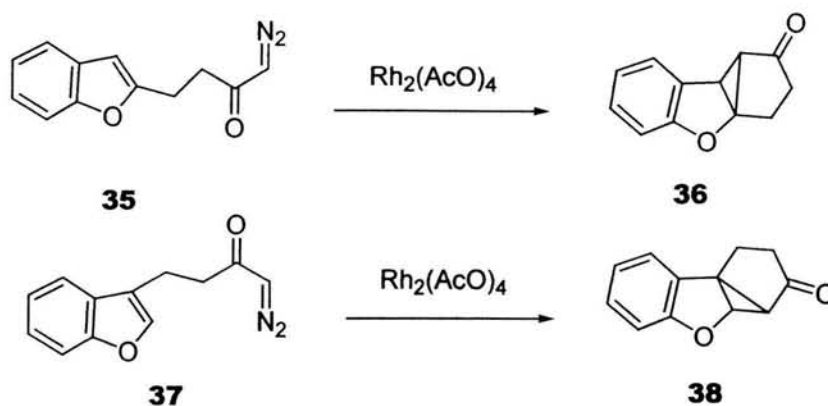
Además se ha informado que la reacción intramolecular de la diazocetona **28**, la cual proviene del 2-metilfuran, produce la ionona **29** con rendimientos aceptables.<sup>42</sup> En forma similar, a partir de la diazocetona **30** se llega al sistema bicíclico **31**.<sup>43</sup>



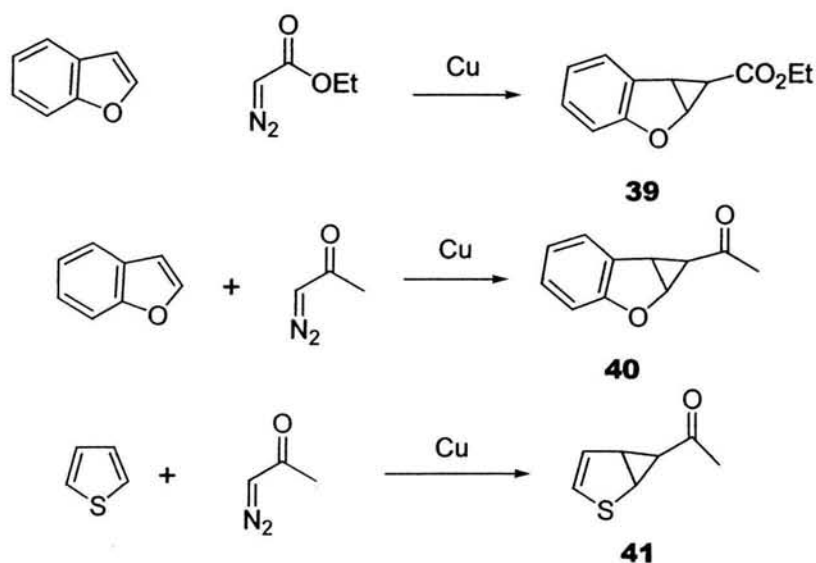
Otra línea de investigación lo constituyen las cicloadiciones del tipo [3+4] entre los compuestos vinil diazocarbonílicos y los furanos que generan preferencialmente oxabicyclooctatrienos.<sup>44</sup> Un ejemplo de las reacciones antes mencionadas es la formación del compuesto **32**. De manera similar, en una interesante aproximación para preparar compuestos del tipo CP-263114, Davies y colaboradores<sup>45</sup> obtuvieron el producto **34** a partir del furanildiazoéster **33**.



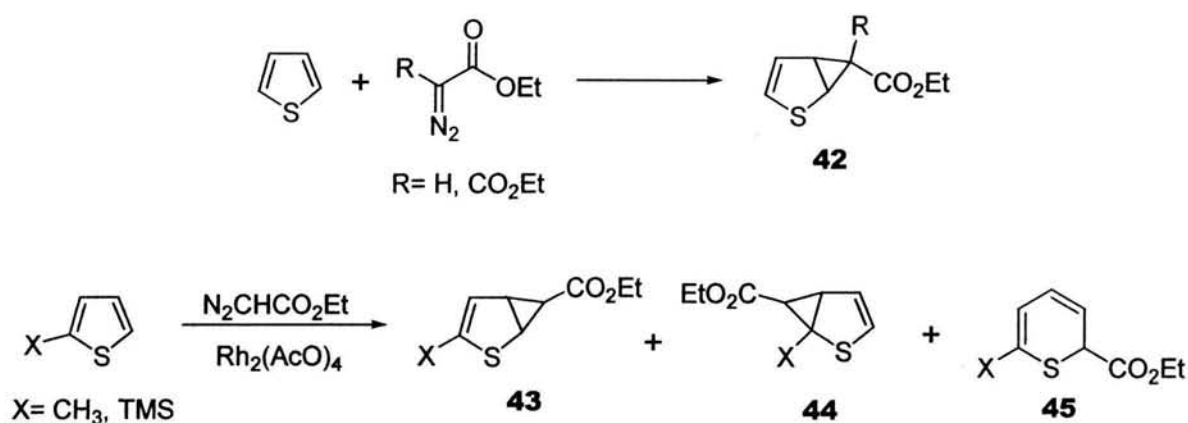
Por otra parte, los compuestos diazocarbonílicos derivados de benzofuranos generalmente producen las ciclopropilcetonas **36** y **38** con rendimientos que oscilan entre el 70 y el 90%.<sup>40</sup>



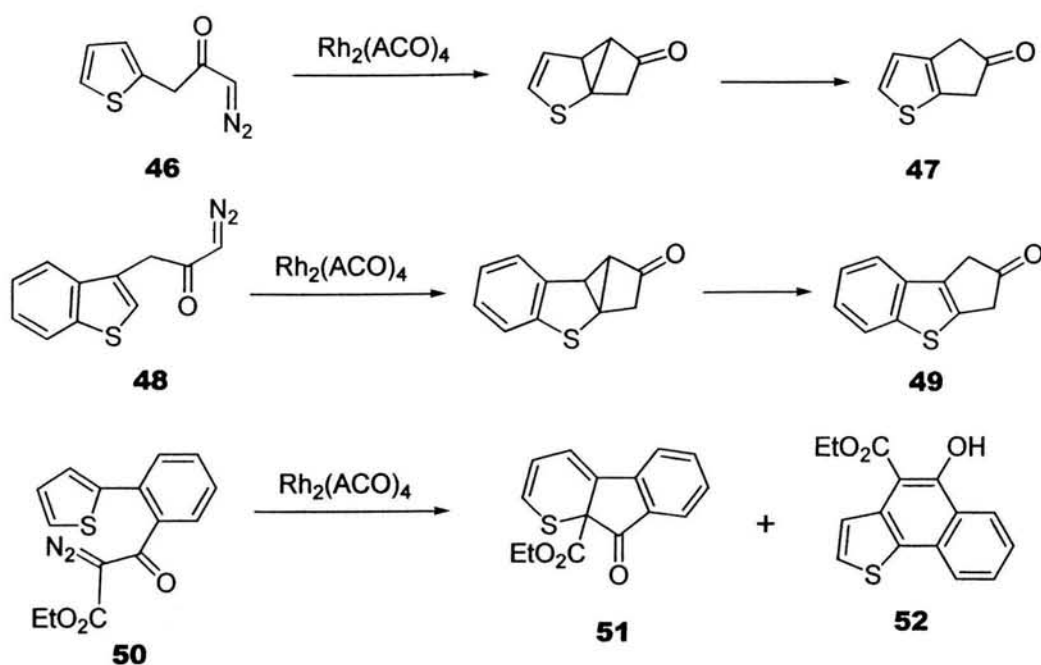
Cabe mencionar que la reacción intermolecular del diazoacetato de etilo y benzofurano fue reportada Steinkopf y Augenstadt-Jensen,<sup>46</sup> mientras que la reacción entre benzofurano y diazoacetona fue realizada por el grupo de investigación encabezado por Sorm,<sup>47</sup> que además efectuó la reacción entre el tiofeno y la diazoacetona en presencia de polvo de cobre. En todos casos se obtuvieron los compuestos de ciclopanación **39**, **40** y **41**, respectivamente.



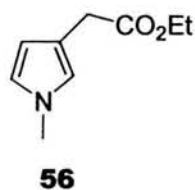
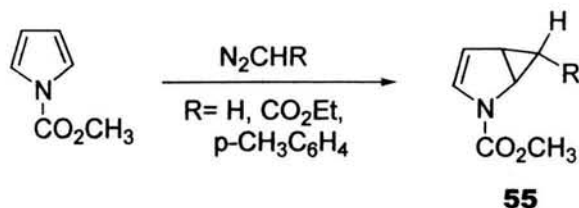
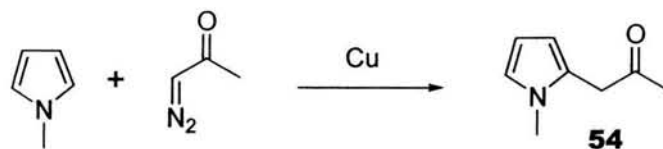
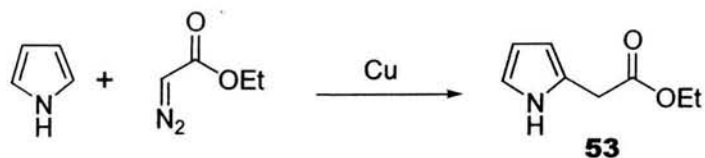
Posteriormente, las ciclopropanonas **42** se prepararon a partir de la reacción de tiofeno con diazoacetato de etilo o con diazomalonato de etilo en presencia de sales de cobre y de rodio, observándose los mejores rendimientos y menores temperaturas de reacción cuando se utilizaron como catalizadores sales de rodio.<sup>48</sup> Recientemente, Capretta y colaboradores<sup>49</sup> aislaron como principales productos de la reacción intermolecular de diversos tiofenos 2-sustituídos y diazoacetato de etilo, el aducto **43**, aunque también se detectaron los productos **44** y **45**.



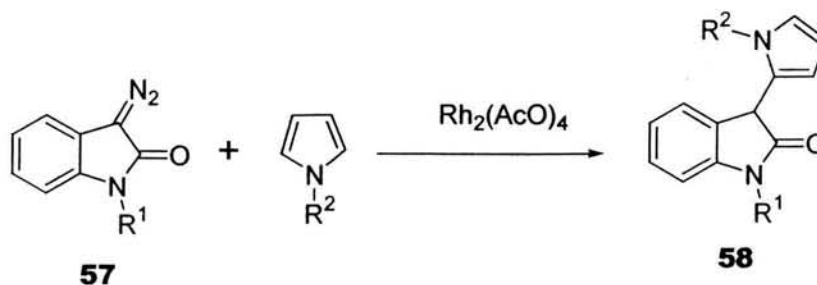
El mismo grupo ha llevado a cabo estudios acerca de las reacciones intramoleculares de las tienil y las benzotienil diazoalcanonas **46** y **48**, al tratarlas con acetato de rodio(II), encontrando que pueden ser convertidos a los sistemas bicíclicos fusionados **47** y **49** a través de un mecanismo que involucra la ciclopropanación de los anillos heterocíclicos.<sup>50</sup> Sin embargo, es también factible la formación de iluros de tiofenilo tal como sugieren Skramstad *et al.*<sup>51</sup> para explicar la generación del compuesto **51**, el cual se aísla en un 68% de rendimiento, se trató la diazocetona **50** con acetato de rodio. Se detectó también la formación del compuesto de cicloadición **52** en un 25% de rendimiento.



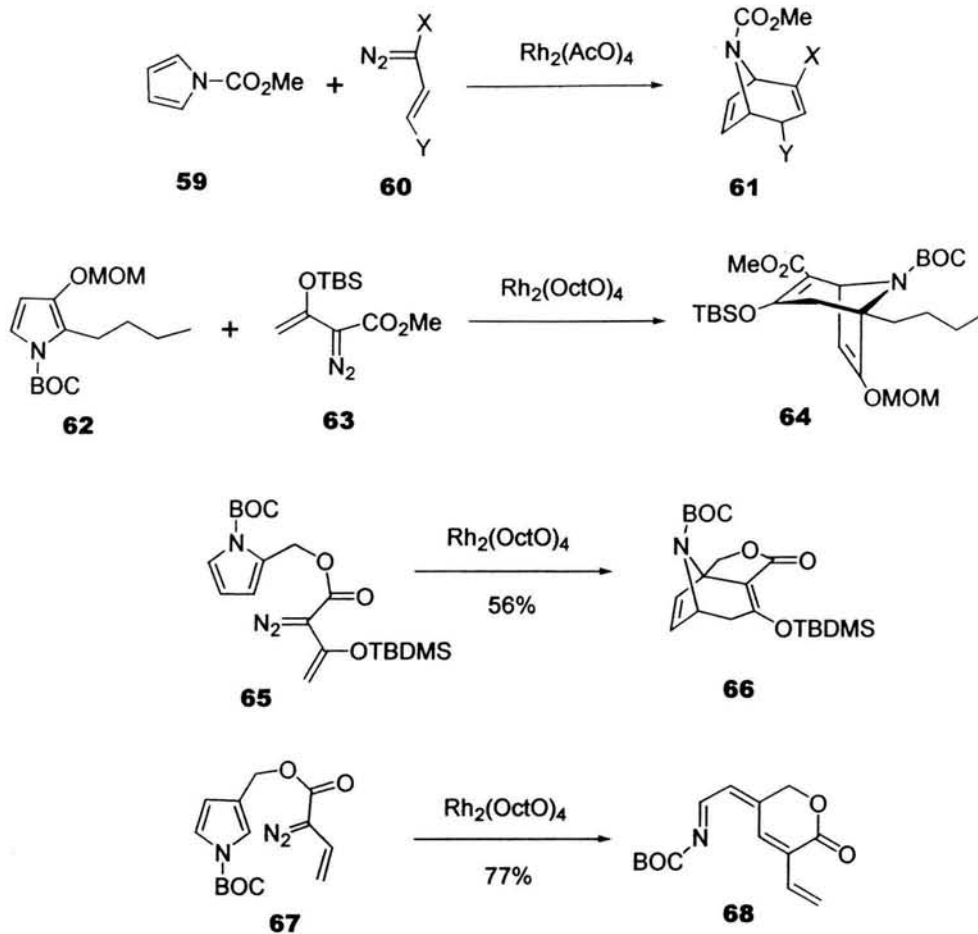
Las reacciones entre compuestos diazocarbonílicos y pirrol han resultado tener aplicaciones directas en la síntesis de algunos productos naturales. En un principio, Nenitzescu y Solomonica<sup>52</sup> observaron la reacción que sucede entre el pirrol y el diazoacetato de etilo en presencia de polvo de cobre. Posteriormente, se realizó también la reacción entre el N-metilpirrol y el diazoacetato de etilo en presencia de cobre para generar el pirrolilacetato **53**, el cual se ha empleado en la síntesis del homohigrinato de etilo<sup>53</sup> y de la cuscohigrina.<sup>54</sup> Por otro lado, la pirrolacetona **54** que se prepara a partir de N-metilpirrol y diazoacetona se utilizó en la síntesis de la higrina,<sup>55</sup> observándose en los casos anteriores la sustitución en la posición 2 del pirrol. En un estudio más profundo, Maryanoff logró aislar pirroles 3-sustituídos tales como **56** a partir de la reacción de N-metilpirrol con diazoacetato de etilo en presencia de diversos catalizadores,<sup>56</sup> proponiendo que dichos procesos ocurren mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática. Sin embargo, la presencia de grupos electroattractores unidos al átomo de nitrógeno en la molécula de pirrol permite que se puedan aislar los aductos del tipo **55** tal como lo pudieron observar Fowler<sup>57</sup> y Biellmann.<sup>58</sup>



Recientemente, Muthusamy y Gunanathan<sup>59</sup> informaron que el proceso intermolecular entre el compuesto diazo cíclico **57** (derivado de la isatina y pirroles N-sustituídos) en presencia de cantidades catalíticas de acetato de rodio (II) conduce a los pirroliloxoindoles **58** con lo cual se diversifica la clase de compuestos diazo que pueden reaccionar con los pirroles, reforzando la idea de que estos son procesos generales.

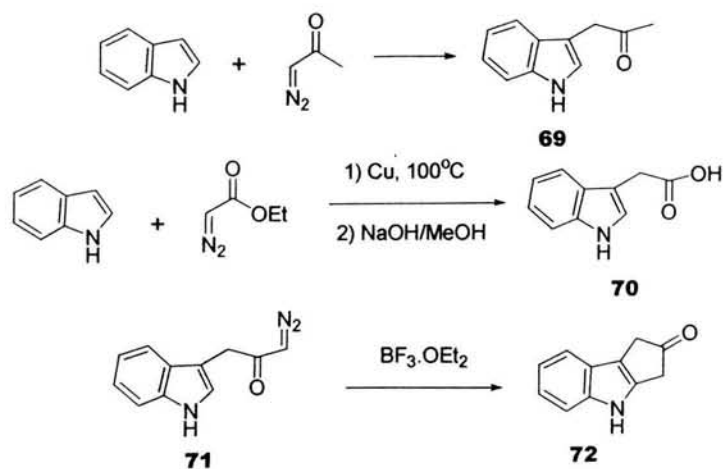


Las reacciones intermoleculares entre pirroles y compuestos diazocarbonílicos han servido también para preparar algunos derivados de tropanos como lo prueban los trabajos de Davies,<sup>60</sup> quien realizó la síntesis de la Ferruginina. Esta síntesis se basa en la reacción entre el N-metoxicarbonilpirrol **59** y los diazocompuestos **60** a través de un proceso tandem de ciclopropanación-transposición de Cope en el cual se obtienen los compuestos de estructura **61**. Asimismo, por medio de la reacción entre el pirrol sustituido **62** con el diazoéster **63**, se llega a la estructura bicíclica **64** a partir de la cual se sintetizó de una manera novedosa la ( $\pm$ )-Isostemofolina.<sup>61</sup> Se han efectuado adicionalmente varias versiones intramoleculares de esta clase de cicloadiciones, como lo demuestra la reacción de la diazocetona **65**, que genera el cicloaducto **66**.<sup>62</sup> Un comportamiento similar al de los furanos se observa cuando el N-BOC diazoalcanoilpirrol **67** se abre y forma la lactona **68** al ser tratado con octanoato de rodio (II).

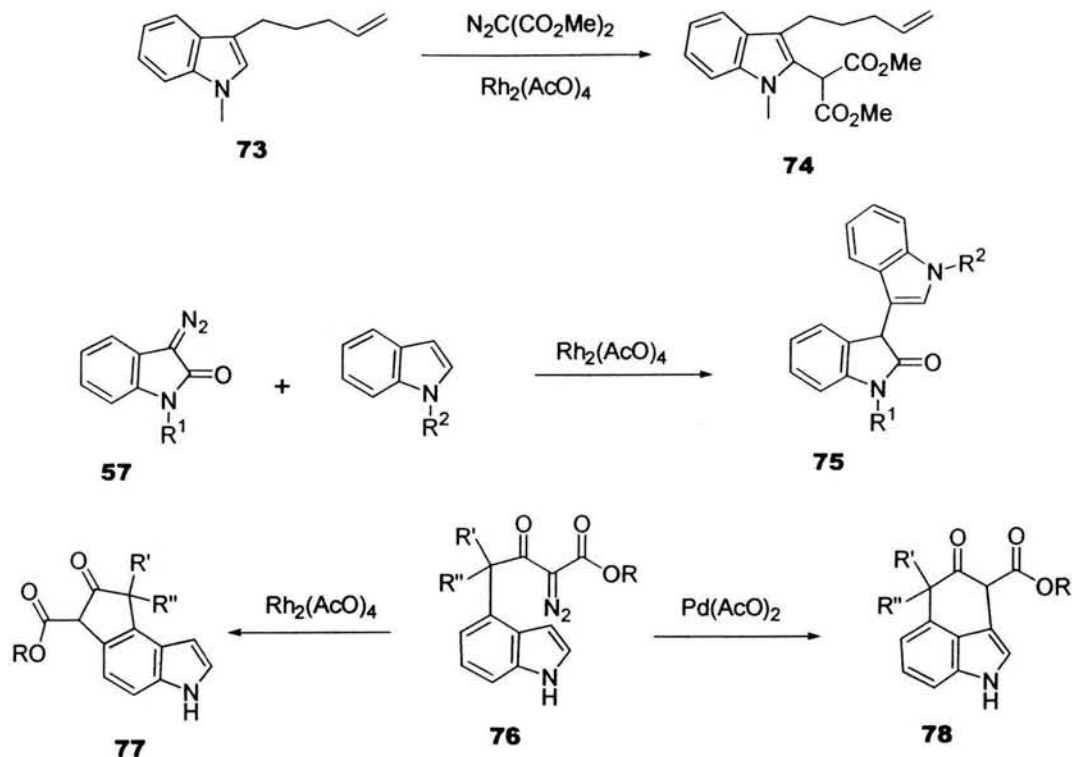


En concordancia con lo anteriormente descrito, los compuestos diazocarbonílicos reaccionan con indoles para generar productos de sustitución en la posición 3 del indol (**69,70**).<sup>47,63</sup> Se ha verificado también la reacción intramolecular de la diazoindolilpropanona **71**, utilizando trifloruro de boro para promover la descomposición del grupo diazo; sin embargo, el intermediario de reacción no es un carbenoide y la reacción ocurre por un mecanismo S<sub>N</sub>2.<sup>64</sup> El producto obtenido es la cetona tricíclica **72**.

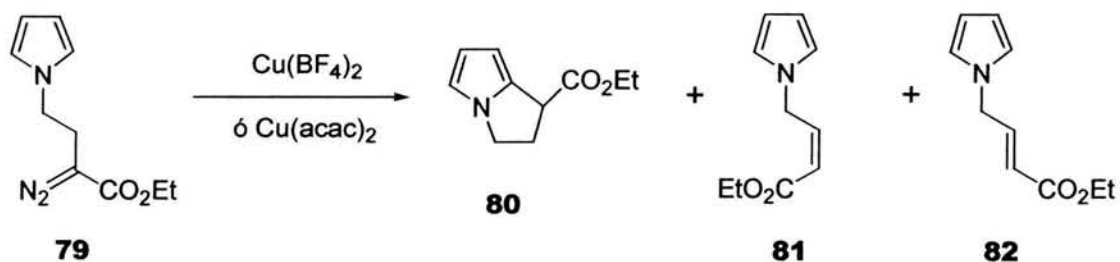




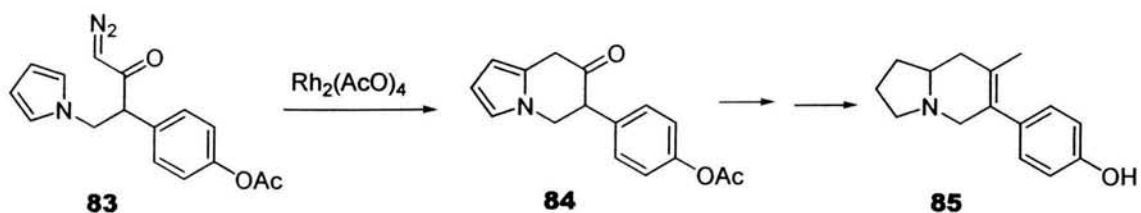
No obstante, en los últimos años se han informado reacciones inter e intramoleculares de carbenoides de rodio hacia indoles. Gibe y Kerr<sup>65</sup> encontraron que el carbenoide derivado del diazomalonato de dimetilo reacciona preferentemente en la posición 2 del indol 3-sustituído **73**, en lugar de reaccionar con el doble enlace terminal, lo cual produce el indol disustituído **74**. Adicionalmente, se ha reportado la formación de varios indoliloxoindoles **75** a partir de la reacción entre indoles N-sustituídos y las 3-diazo-2-indolonas **57** en presencia de cantidades catalíticas de acetato de rodio.<sup>66</sup> Por otra parte, el tratamiento con acetato de rodio (II) del indolil diazoéster **76** dio como producto mayoritario el anillo de 5 miembros fusionado a la parte homocíclica (**77**); mientras que el cambio de catalizador por acetato de paladio (II) originó un compuesto distinto el cual es producto de la inserción en el anillo heterocíclico **78**.<sup>67</sup>



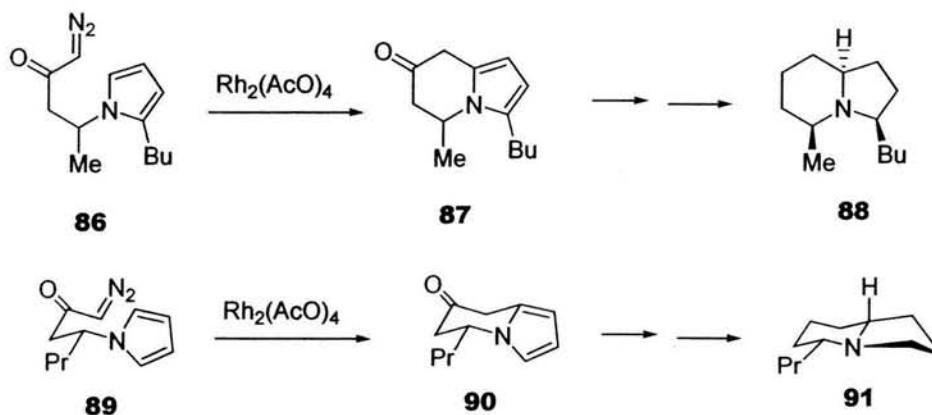
Las reacciones intramoleculares de pirrolidiazocetonas promovidas por sales de cobre fueron estudiadas en un principio por el grupo de Galeazzi,<sup>68</sup> quien encontró que la descomposición del diazoéster **79** por sales cúpricas tales como tetrafluoroborato de cobre proporcionaba una mezcla del producto de ciclación **80** y de las olefinas **81** y **82**. No obstante en presencia de acetilacetonato de cobre la reacción generaba el compuesto **80** en 86% de rendimiento.



Por otra parte, y casi simultáneamente, Jefford y Johncock<sup>69</sup> ensayaron las reacciones de algunas diazocetonas derivadas de pirrol e indol y lograron preparar anillos de seis miembros fusionados a dichos sistemas. Posteriormente, aplicaron con gran éxito esta reacción en la síntesis de la Ipalbidina (**85**)<sup>70</sup> la cual implicó la preparación de la diazocetona **83** y su ciclación al compuesto **84** utilizando acetato de rodio.

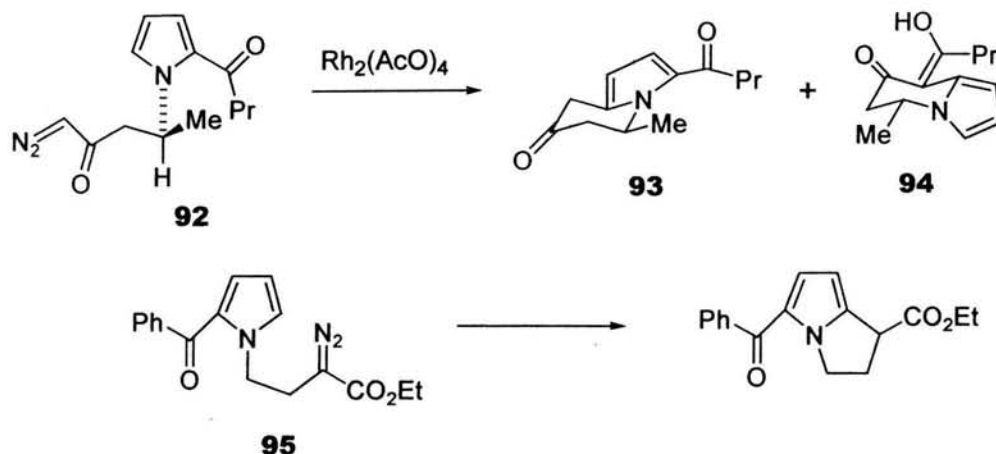


De la misma manera a partir de las diazocetonas **86** y **89** se han logrado preparar los compuestos cíclicos **87** y **90** los cuales se han transformado a los alcaloides Monomorina (**88**)<sup>71</sup> e indolizina 167B (**91**).<sup>72</sup>



La presencia de grupos electroattractores en el anillo del pirrol dificulta la ciclación de las pirrolidiazocetonas derivadas, y en el mejor de los casos solo disminuye los rendimientos. Jefford notó que al hacer reaccionar la diazocetona **92**, se forma el compuesto **93** en 66% de rendimiento, y el compuesto **94** con un

15% de rendimiento.<sup>72b</sup> Además, la presencia de grupos electroattractores también puede impedir por completo el proceso de ciclación, tal como informan Müller y Polleux<sup>73</sup> al intentar hacer reaccionar el diazoéster **95** con diversos catalizadores de rodio en condiciones diversas, no pudiendo aislar la estructura cíclica que corresponde al ketorolac, un potente analgésico.

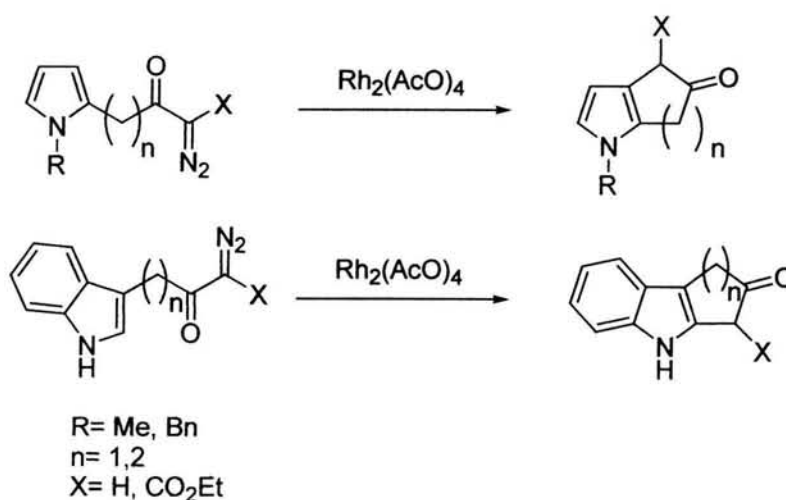


A pesar de los avances reportados a la fecha, la ciclación de  $\alpha$ -diazalcanoilpirroles en donde la cadena está sobre el C-2 o al C-3 ha sido poco estudiada. Recientemente el grupo de Davies<sup>62</sup> realizó la descomposición de la vinil diazoacetona **65** mediante el uso de octanoato de rodio para formar como producto principal el tropano fusionado **66** en rendimiento moderado. Sin embargo, no se han hecho estudios más profundos al respecto. Se piensa que los procesos intramoleculares de inserción de carbenoides en C-2 en el pirrol deberían ocurrir con cierta facilidad, como lo sugieren reacciones intramoleculares análogas en tiofenos y furanos. Con tales elementos, en el presente trabajo se realizó un estudio acerca de la reactividad que presentarían los 2-diazalcanoilpirroles, así como de los 3-diazalcanoilindoles frente a catalizadores de rodio.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que existen bastantes informes acerca de la reactividad del pirrol y del indol frente a especies carbenoides, los procesos intramoleculares de ciclación de carbenoides generados a partir de compuestos 2-pirrolil- o 3-indolil-diazocarbonílicos no habían sido reportados al momento de iniciar el presente proyecto. Se pensó que dichos procesos deberían ocurrir con relativa facilidad para producir anillos homocíclicos fusionados al pirrol e indol, cuyo tamaño dependería primordialmente de la longitud de la cadena lateral que se localiza entre el sistema heteroaromático y el grupo diazo.

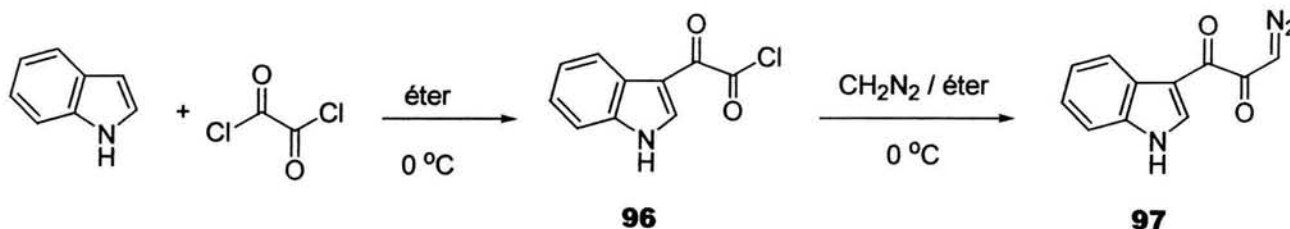
Por tales motivos, se planteó como objetivo del proyecto efectuar la ciclación intramolecular en los sistemas de pirrol e indol a través de los diazoalcanoilpirroles y diazoalcanoilindoles correspondientes catalizada por acetato de rodio (II).



# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

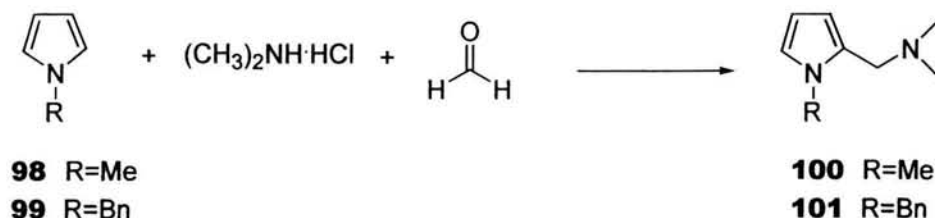
## I. SÍNTESIS DE DIAZOCETONAS.

Con base al objetivo planteado al principio del presente trabajo, se procedió en primer lugar a preparar de una manera conveniente las diazoalcanoilpropanonas correspondientes. Se sabe que la manera más fácil de obtener diazocetonas es por medio de la acilación directa del diazometano,<sup>1</sup> en particular a través de la reacción de los cloruros de ácido con un exceso de diazometano cuyos métodos de obtención se encuentran bien establecidos.<sup>74</sup> Siguiendo tales procedimientos se preparó la indolildiazocetona **97** a partir del cloruro de indoliloxalilo **96** como un modelo para reacciones posteriores, debido a que el cloruro de ácido **96** es fácilmente disponible por la reacción directa del indol y el cloruro de oxalilo en rendimiento cuantitativo.<sup>75</sup> La subsecuente reacción del cloruro **96** con un exceso de diazometano en éter etílico a 0 °C generó la diazocetona **95** con 97% de rendimiento.

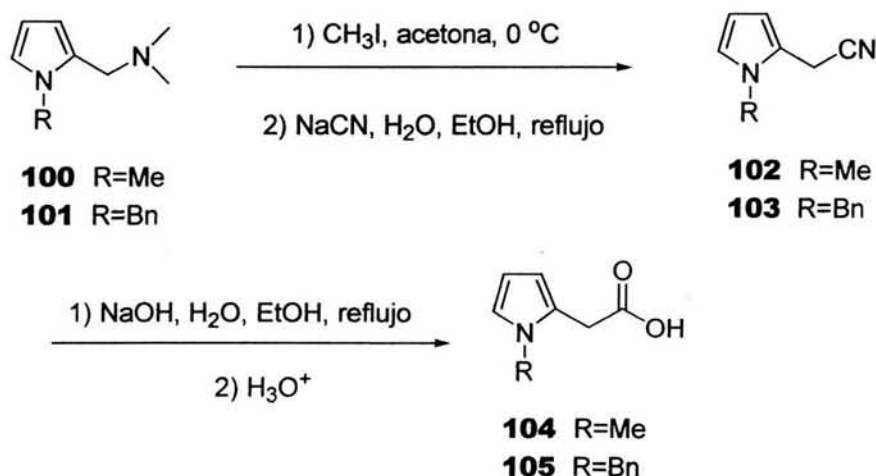


En virtud del éxito de la reacción anterior, se decidió adaptar las reacciones antes descritas en la preparación de pirrolildiazocetonas. Para ello se tomaron como materiales de partida pirroles *N*-sustituídos, los cuales son fácilmente disponibles utilizando la técnica de alquilación propuesta por Heaney y Ley,<sup>76</sup> en donde el pirrol se trata con hidróxido de potasio en DMSO y posteriormente con un halogenuro de alquilo, con rendimientos superiores al 80%.

Los pirroles **98** y **99** así obtenidos se hicieron reaccionar con el clorhidrato de la dimetilamina y formaldehído con el propósito de obtener por esta ruta los dimetilaminometilpirroles **100** y **101**. Dicha reacción se realizó con algunas modificaciones a las metodologías que ya habían sido informadas por Carpio<sup>77</sup> y Herz,<sup>78</sup> quienes anteriormente habían preparado compuesto **100** (R= Me).



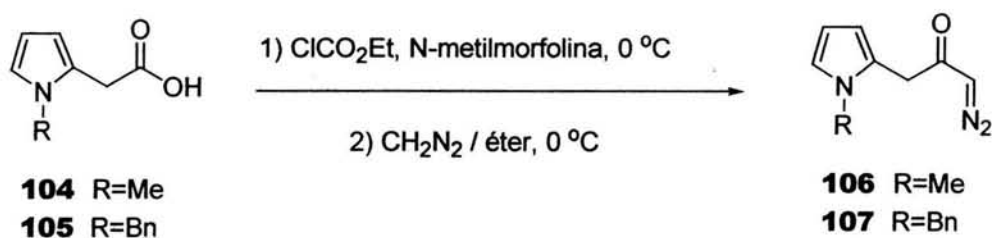
Los dimetilaminometilpirroles **100** y **101** se trataron sucesivamente con yodometano en acetona a 0 °C, y las sales de trimetilamonio formadas se hicieron reaccionar con cianuro de sodio, agua y etanol para obtener los pirrolacetnitrilos **102** y **103** en rendimientos globales moderados. La posterior hidrólisis básica produjo los ácidos pirrolacéticos **104** y **105** en rendimientos globales del 70 y 40 % respectivamente.



Dichos ácidos fueron la materia prima directa que conduce a las diazopirrolilpropanonas de interés, sin embargo, se intentó hacer reaccionar el ácido **104** con cloruro de tionilo<sup>79</sup> con el objeto de preparar el cloruro de ácido

correspondiente, pero desafortunadamente la mezcla de reacción se descompuso en repetidas ocasiones y no fue posible aislar el cloruro de ácido derivado. También se intentó preparar el cloruro citado haciendo reaccionar el ácido **104** con un equivalente molar de cloruro de oxalilo y una pequeña cantidad de DMAP en diclorometano a 0 °C y a temperaturas inferiores,<sup>80,64</sup> sin embargo sólo se consiguió en el mejor de los casos aislar sustancias resinosas que no se pudieron identificar.

Por tal motivo, se decidió cambiar el agente acilante. Para ello los ácidos **104** y **105** se hicieron reaccionar con cloroformiato de etilo y N-metilmorfolina a 0 °C tal como lo describe Jefford.<sup>69-72</sup> Los anhídridos mixtos así obtenidos se trataron con diez equivalentes molares de diazometano para dar como resultado las diazocetonas **106** y **107** en rendimientos que oscilan entre el 65 y el 80%.

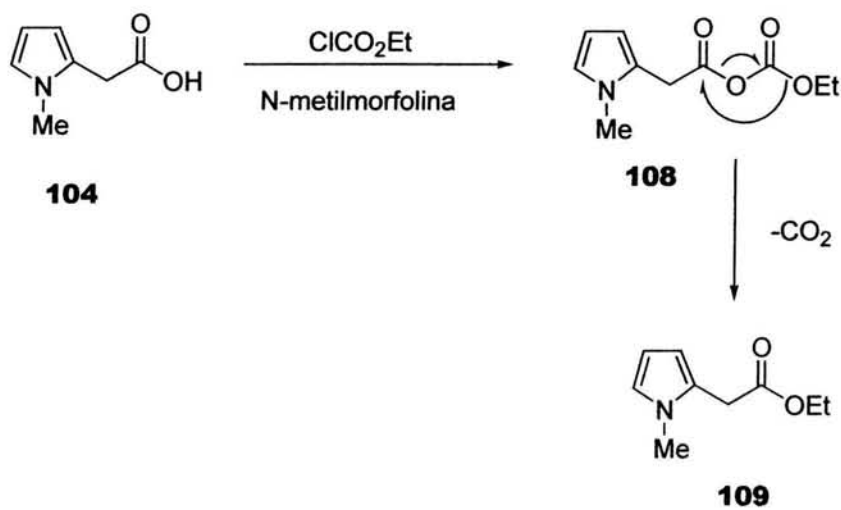


Estos compuestos son aceites de color naranja y se identifican rápidamente porque presentan en sus espectros de infrarrojo una banda de absorción localizada en 2105  $\text{cm}^{-1}$  aproximadamente la cual es característica del grupo diazo, además de presentar la banda de 1750  $\text{cm}^{-1}$  que es propia de estos compuestos carbonílicos. Otra prueba importante de que los compuestos obtenidos eran las diazocetonas deseadas, lo constituyen los espectros de  $^1\text{H}$  RMN, en donde se puede apreciar claramente una señal simple en  $\delta$  5.1 ppm que corresponde al hidrógeno que se encuentra en el átomo de carbono del grupo diazo y vecino al grupo carbonilo. Además, las señales asignadas para los protones del pirrol indican que este anillo se encuentra sustituido en la posición 2, como lo demuestran las constantes de acoplamiento de 3.5 Hz que sólo son

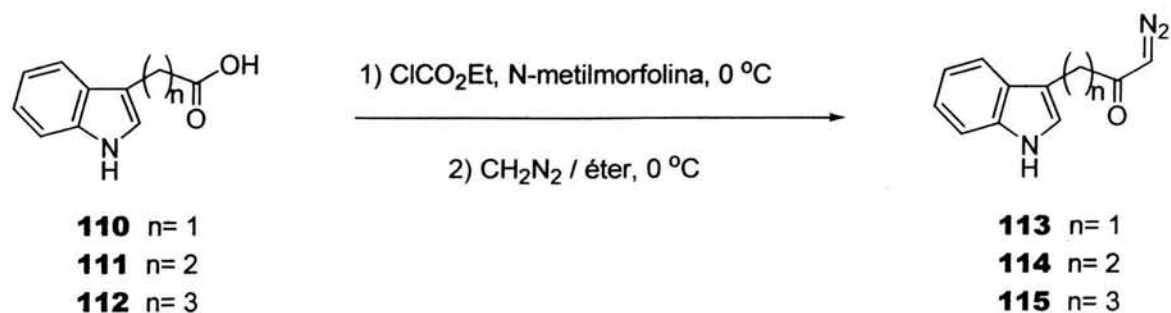


posibles si se encuentran hidrógenos en las posiciones 3 y 4 del pirrol. Por otra parte en resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  se detectó la presencia del grupo diazo por la señal en  $\delta$  54 ppm de un carbono con un hidrógeno el cual también es característico del grupo diazo en las diazocetonas.

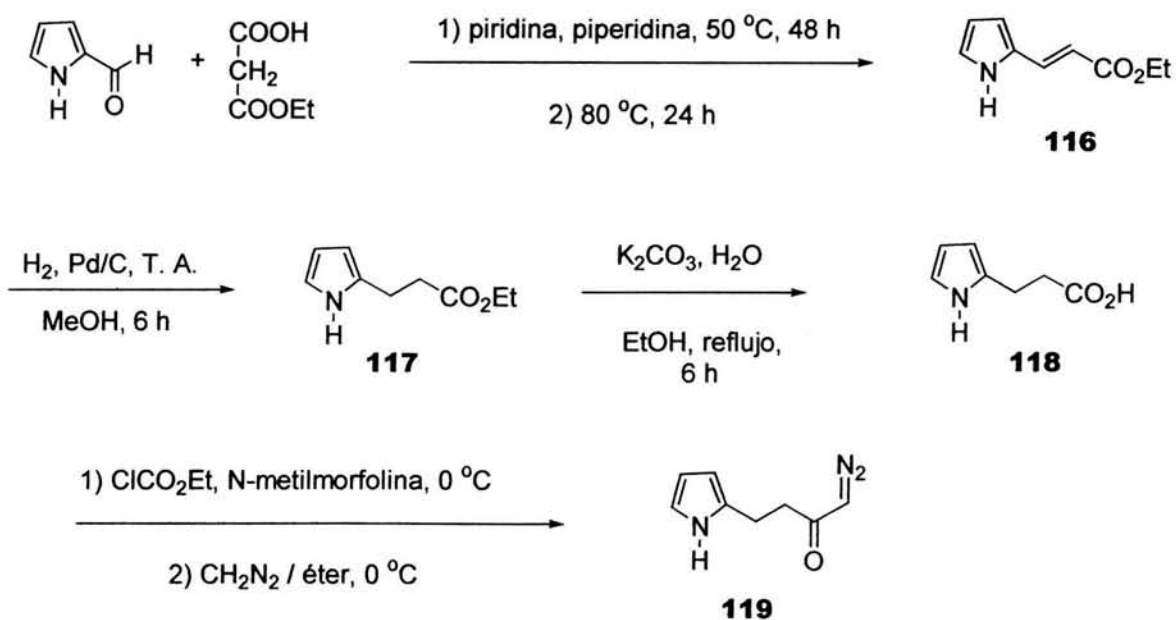
Es importante mencionar que el control de la temperatura es crucial en esta clase de reacciones, ya que a temperaturas ligeramente mayores de  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  el anhídrido carbónico-carboxílico intermediario **108** se desproporciona al éster etílico **109** liberando dióxido de carbono, lo cual impide la formación de la diazocetona requerida. El éster **109** donde  $\text{R} = \text{Me}$  se detectó por  $^1\text{H}$  RMN y por EM.



De manera similar a los ácidos **104** y **105**, el ácido indolacético **110**, disponible comercialmente se convirtió en la 3-indolildiazopropanona **113** con un 80% de rendimiento, además, empleando la misma técnica para la obtención de diazocetonas, se prepararon la diazobutanona **114** y la diazopentanona **115** a partir del ácido indolpropiónico **111** y del ácido indolbutírico **112** respectivamente, los cuales son disponibles comercialmente.



Posteriormente, se decidió preparar la pirrolildiazobutanona **119**, para lo cual se hicieron algunas adaptaciones a las metodologías reportadas por Rapoport<sup>81</sup> y Draese.<sup>82</sup> De esta manera se hizo reaccionar inicialmente el 2-pirrolaldehído con el monoéster etílico del ácido malónico en presencia de una cantidad catalítica de piperidina, y utilizando piridina como disolvente, obteniéndose el éster etílico del ácido pirrolilacrílico **116**, el cual se hidrogenó al éster pirrolilpropiónico **117** utilizando paladio sobre carbono como catalizador. La hidrólisis del éster **117** utilizando como base carbonato de potasio generó el ácido pirrolilpropiónico **118** con un 40% de rendimiento global a partir del 2-pirrolaldehído. El tratamiento del ácido **118** con cloroformiato de etilo, *N*-metilmorfolina y una posterior adición de diazometano dio la diazobutanona **119** en un 70% de rendimiento.



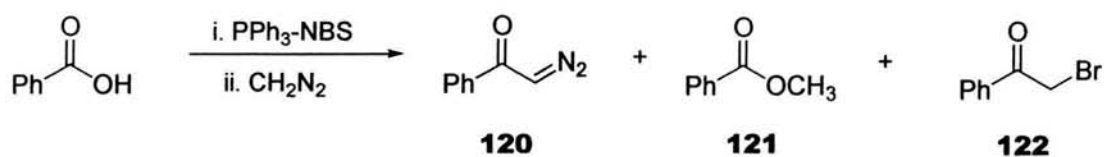
No obstante que las diazocetonas deseadas se obtuvieron en rendimientos que en muchos casos fueron más bien moderados, fue interesante revisar otras metodologías para obtener diazocetonas con el objeto de obtener rendimientos mayores, sobre todo si se considera que para llegar a los ácidos precursores se requieren secuencias de muchos pasos de reacción.

Al respecto, existen reportadas en la literatura otras metodologías de síntesis para preparar diazocetonas a partir de ácidos carboxílicos empleando diversos agentes acoplantes como la DCC<sup>84</sup> o el cloruro de mesilo.<sup>85</sup> Por tal motivo se ensayaron estas metodologías para obtener la diazocetona **106** a partir del ácido carboxílico **102**; sin embargo, no se aisló la diazocetona correspondiente y solo se formó el anhídrido derivado de **106** cuando se empleó DCC, y en el caso del cloruro de mesilo, un material negro que no se pudo identificar.

Tales resultados nos hicieron explorar nuevas metodologías alternativas de acoplamiento de ácidos carboxílicos que se pudieran adaptar para la preparación de diazocetonas. Investigando qué técnicas existen para activar ácidos carboxílicos nos sentimos atraídos por la utilidad en síntesis orgánica de las sales de aciloxifosfonio en la preparación de amidas,<sup>86</sup> ésteres,<sup>87</sup> anhídridos,<sup>88</sup> bromuros de ácido,<sup>89</sup> azidas de acilo,<sup>90</sup> y péptidos.<sup>91</sup> En virtud de la gran versatilidad que presentan estas sales para la obtención de derivados de ácidos carboxílicos, se decidió explorar su utilización para preparar  $\alpha$ -diazocetonas.

Para tales efectos, se utilizó ácido benzoico como un modelo para llevar a cabo la reacción y optimizar el proceso. Así, se adicionó un exceso ligero de NBS (1.2 equivalentes molares) a una mezcla equimolar de ácido benzoico y trifenilfosfina a 0 °C en una serie de disolventes (CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno, THF, cuadro 1), después de 15 minutos a 0 °C y otros 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó a la mezcla de reacción un exceso de diazometano en éter (5 equivalentes molares) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente por espacio de 12 h. Después de una purificación por

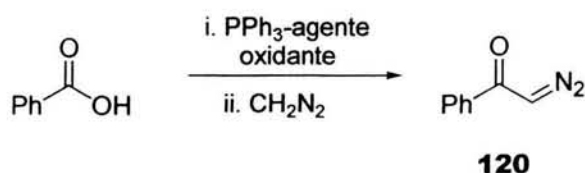
cromatografía en columna, se logró aislar la diazoacetofenona (**120**) en diversos rendimientos que oscilan entre 51 y 87% (ver cuadro 1), acompañada de pequeñas cantidades de bromoacetofenona (**122**). De los disolventes empleados, el THF resultó ser en donde la reacción ocurría con mejor rendimiento (ver cuadro 1, experimento 4). Por otra parte se observó también que cuando la temperatura de adición, tanto de la NBS como del diazometano, era  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , no se lograba la formación de los productos **120** y **122** y sólo se aislaba benzoato de metilo (**121**) de la mezcla de reacción.



**Cuadro 1.** Influencia del disolvente en la formación de la diazocetona **120**.

Experimento	Disolvente	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Rendimiento de <b>120</b> (%)	Rendimiento de <b>121</b> (%)	Rendimiento de <b>122</b> (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	0	51	-	Trazas
2	Tolueno	0	76	-	Trazas
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	84	-	Trazas
4	THF	0	87	-	13
5	THF	-20	0	86	-

En una segunda serie de experimentos se comparó la NBS con otros agentes oxidantes empleando THF como disolvente. La NCS, DEAD y CCl<sub>4</sub> dieron rendimientos inferiores de la diazocetona **120** a los obtenidos con la NBS, los resultados se presentan en el cuadro 2.



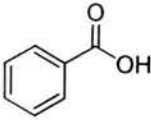
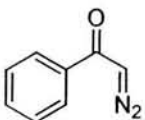
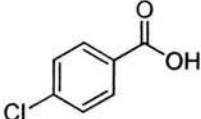
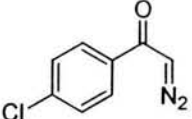
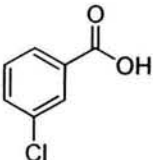
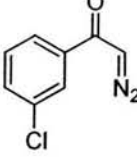
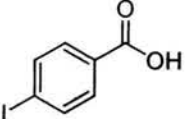
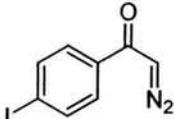
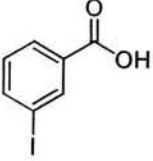
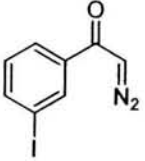
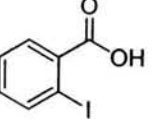
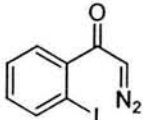
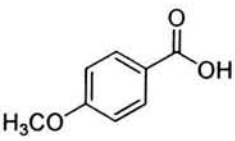
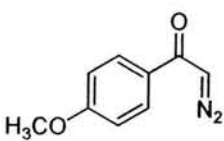
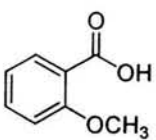
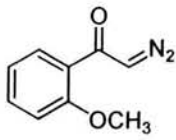
**Cuadro 2.** Efecto del agente oxidante en la formación de la diazocetona **120**.

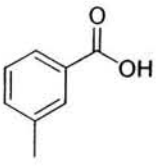
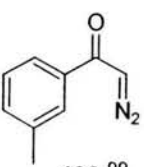
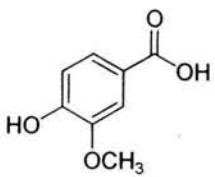
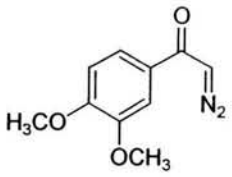
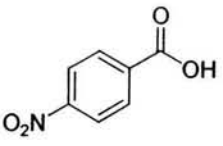
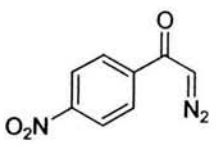
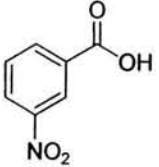
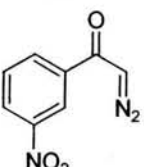
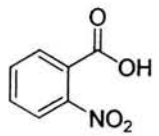
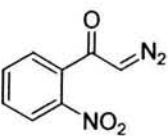
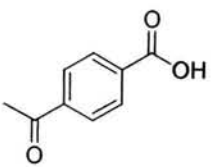
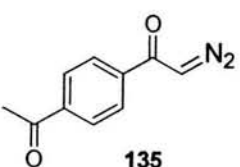
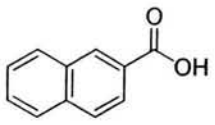
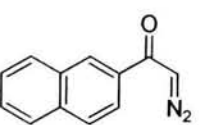
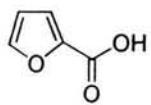
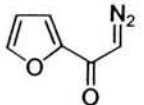
Experimento	Agente oxidante.	Temperatura (°C)	Rendimiento de <b>120</b> (%)
1	NBS	0	87
2	NCS	0	79
3	DEAD	0	53
4	CCl <sub>4</sub>	60*	43

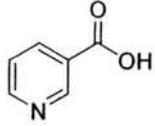
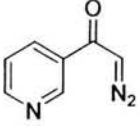
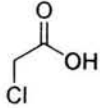
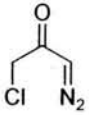
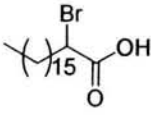
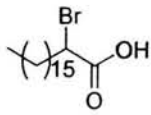
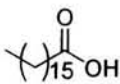
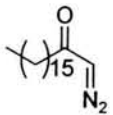
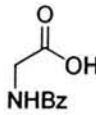
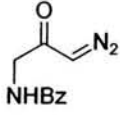
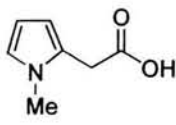
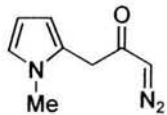
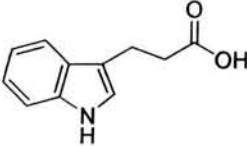
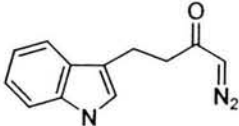
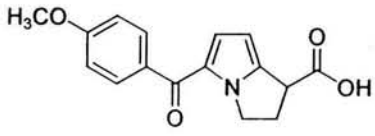
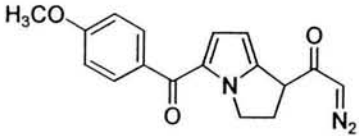
\*Primero se hizo reaccionar el ácido benzoico, PPh<sub>3</sub> Y CCl<sub>4</sub> a 60 °C durante una hora, posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó una disolución etérea de diazometano en exceso.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a examinar el alcance y las posibles restricciones que presenta la reacción, para lo cual se prepararon diversas diazocetonas a partir de los ácidos carboxílicos indicados en el cuadro 3. Se utilizó una gran variedad de ácidos carboxílicos incluyendo sistemas aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos, y de manera especial, el ácido *N*-metil-2-pirrolacético y el ácido 3-indol propiónico (experimentos 22 y 23). También es importante mencionar la formación de la diazocetona **143** (experimento 24, cuadro 3) a partir de anirrolac, la cual no se había logrado preparar con ninguna de las metodologías antes descritas.

**Cuadro 3.** Diazocetonas Preparadas a partir de ácidos carboxílicos, PPh<sub>3</sub>, NBS y diazometano.

Ejemplo	Acido carboxílico	diazocetona	% Rendimiento
1		 <b>120</b> <sup>92</sup>	87
2		 <b>123</b> <sup>93</sup>	89
3		 <b>124</b> <sup>94</sup>	83
4		 <b>125</b> <sup>95</sup>	63
5		 <b>126</b> <sup>96</sup>	53
6		 <b>127</b> <sup>97</sup>	65
7		 <b>128</b> <sup>93</sup>	75
8		 <b>129</b> <sup>98</sup>	48

Ejemplo	Acido carboxilico	diazocetona	% Rendimiento
9		 <b>130</b> <sup>99</sup>	44
10		 <b>131</b> <sup>100</sup>	29
11		 <b>132</b> <sup>101</sup>	98
12		 <b>133</b> <sup>102</sup>	53
13		 <b>134</b> <sup>103</sup>	99
14		 <b>135</b>	97
15		 <b>136</b> <sup>93</sup>	77
16		 <b>137</b> <sup>104</sup>	53

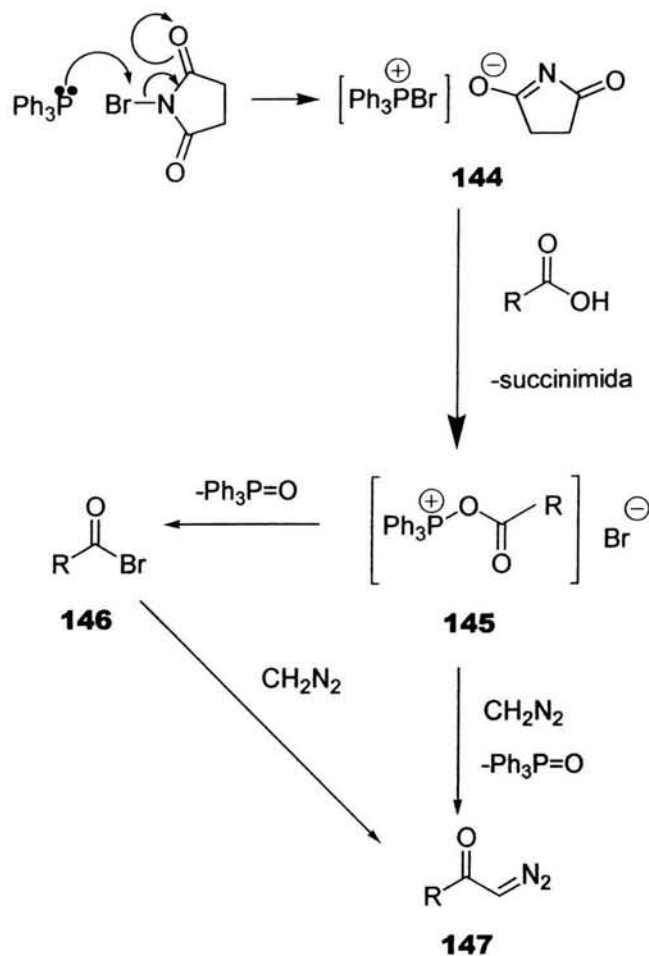
Ejemplo	Acido carboxílico	diazocetona	% Rendimiento
17		 <b>138</b> <sup>104</sup>	99
18		 <b>139</b> <sup>92</sup>	44
19		 <b>140</b>	71
20		 <b>141</b> <sup>105</sup>	94
21		 <b>142</b> <sup>106</sup>	69
22		 <b>106</b>	61
23		 <b>112</b>	91
24		 <b>143</b>	48



Como se puede apreciar, los rendimientos son variables; sin embargo, en todos los casos se obtienen las diazocetonas esperadas, lo cual indica que la metodología planteada representa una alternativa importante para realizar este proceso.

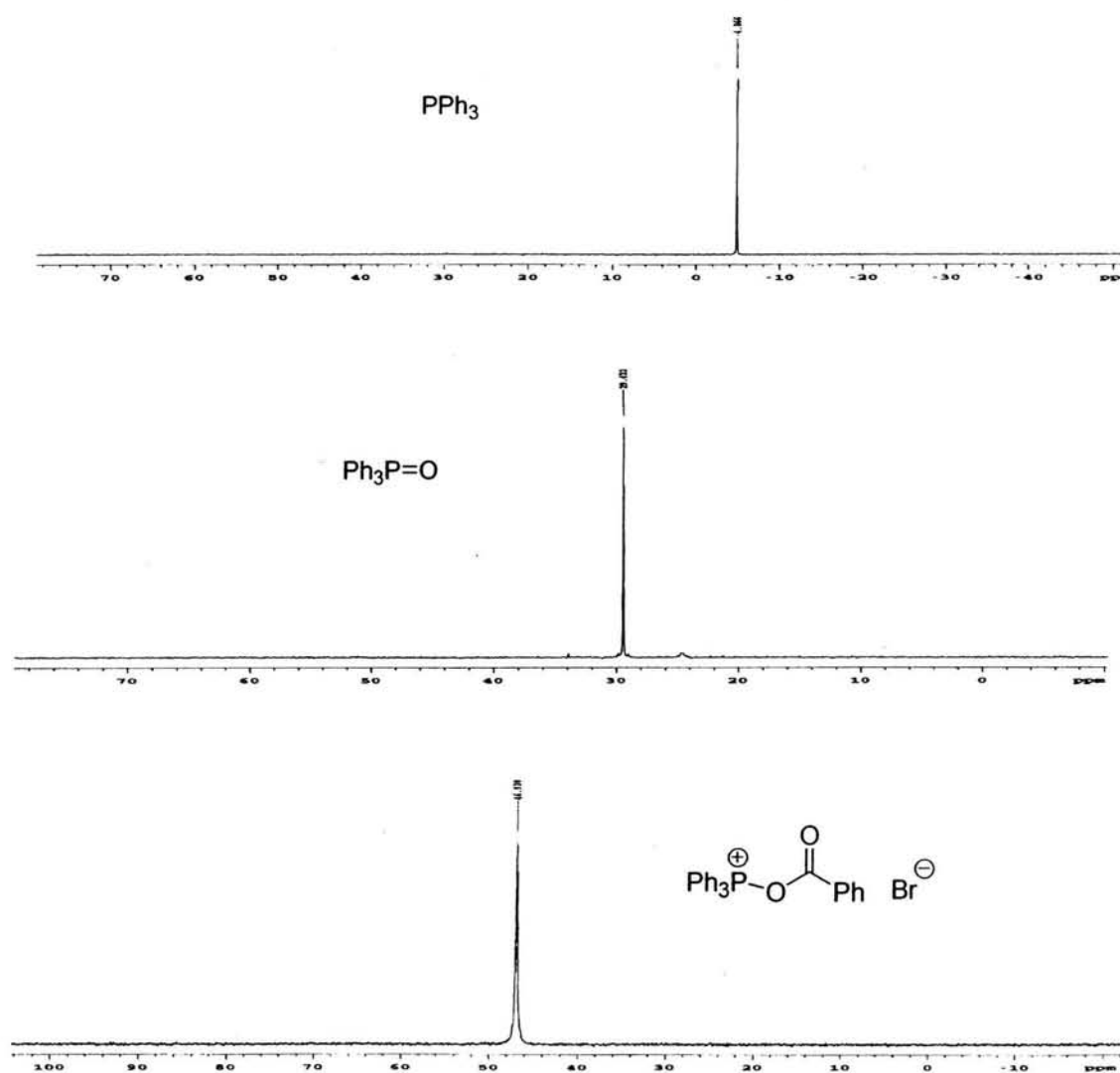
A pesar de que los resultados obtenidos fueron exitosos, no quedaba claro cómo ocurría el proceso de activación de los ácidos carboxílicos cuando se hacían reaccionar con trifenilfosfina Y NBS. Al respecto Appel,<sup>107</sup> Bestmann<sup>89b</sup> y Lee<sup>89c</sup> propusieron como intermediario de reacción un halogenuro de ácido (**146**), el cual se genera a través de la desproporción de la sal de aciloxifosfonio **145** por medio del ataque del ion bromuro al carbono acilo de la sal de aciloxifosfonio. El argumento propuesto por los autores antes citados, es que consiguen obtener los halogenuros de ácidos directamente al calentar la reacción entre diversos ácidos carboxílicos y sales de trifenilfosfonio tales como **144**.

En contraste, Froyen<sup>86c,87d,89a,90</sup> ha postulado en una serie de trabajos que la sal de aciloxifosfonio **145** no forma el bromuro **146** a temperatura ambiente y que tal especie es el intermediario que reacciona directamente con el nucleófilo, que en este caso concreto es el diazometano, para formar el producto de acoplamiento y óxido de trifenilfosfina. Sin embargo, no muestra pruebas experimentales para apoyar tal suposición.



Ante tales hechos se decidió examinar por resonancia magnética nuclear las características de las especies generadas para la síntesis de diazocetonas. Para tal propósito, se hicieron reaccionar cantidades equimolares (0.1 mmol) de ácido benzoico, trifetilfosfina y NBS en cloroformo deuterado a 0 °C. El espectro de resonancia de  $^{31}\text{P}$  (ver figura 1) mostró una señal en  $\delta$  46.9 ppm, además de que no se detectó la presencia de trifetilfosfina ( $\delta$  -4.8 ppm) ni del óxido de trifetilfosfina ( $\delta$  29.4 ppm) cuyos valores de desplazamiento químico se determinaron por separado. Además, en el espectro de resonancia de  $^{13}\text{C}$  es

notoria la señal de un carbono carbonílico situado en  $\delta$  171.2 ppm la cual no corresponde ni a los carbonilos de la succinimida (desplazados a  $\delta$  178.1 ppm) ni al bromuro de benzoilo ( $\delta$  165.7 ppm), el cual se preparó por una ruta conocida para poder compararlo con la mezcla de reacción.<sup>108</sup> Por tanto, las señales que se observan en los espectros de resonancia de  $^{31}\text{P}$  y  $^{13}\text{C}$  se pueden atribuir al fósforo y al carbono de la sal de aciloxifosfonio **145**, siendo esta especie la que debe reaccionar con el diazometano para dar la diazocetona **147**.



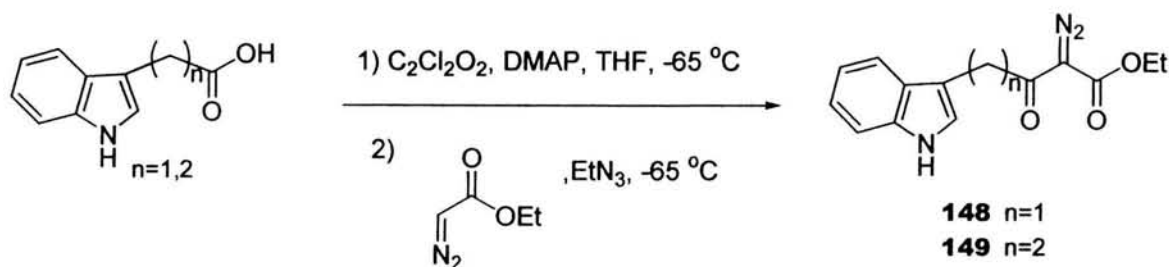
**Figura 1.** Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}$  para la trifenilfosfina, óxido de trifenilfosfina y la sal de aciloxifosfonio **145**.

## II. SÍNTESIS DE DIAZOCETOÉSTERES.

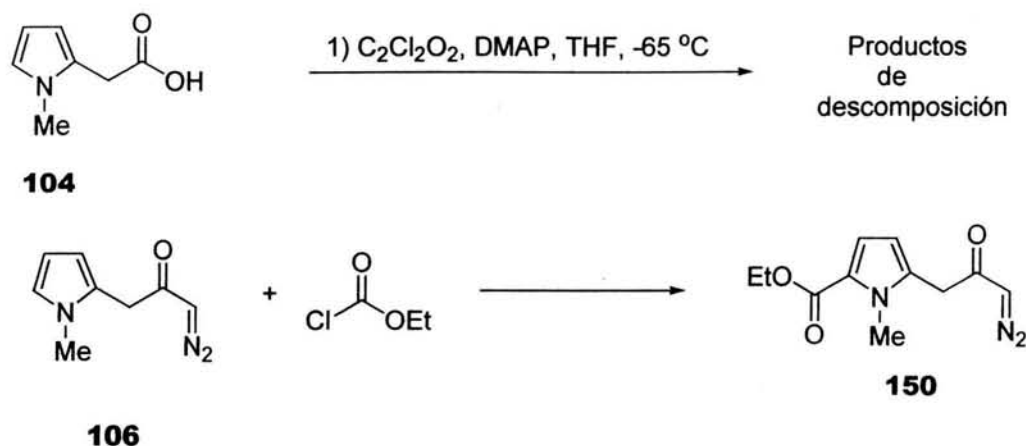
No sólo las diazocetonas son precursoras de carbenoides; los  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres se emplean con gran éxito en reacciones, como la generación de iluros de carbonilo<sup>109</sup> y en la preparación de derivados de furo[3,4-b]furano.<sup>110</sup> En el caso del presente trabajo, el uso de los  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres tiene el atractivo adicional de que los hipotéticos productos de ciclación contendrán más grupos funcionales, lo cual daría mayor versatilidad al método.

Se tienen varias metodologías descritas en la literatura para preparar  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres; sin embargo, se decidió iniciar el estudio con la acilación de diazocetonas en virtud de que es una de las metodologías más sencillas que parte de diazocetonas o diazoésteres. La reacción consiste en el tratamiento directo de un compuesto dialzo con un halogenuro de ácido<sup>111</sup> o bien con un anhídrido, tal como el anhídrido trifluoroacético.<sup>112</sup>

Inicialmente, los indolil  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres **148** y **149** se obtuvieron a partir de los cloruros de los ácidos 3-indolacético y 3-indolpropiónico empleando como agente acoplante cloruro de oxalilo a una temperatura cercana a los  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tal como informan Pellicciari y colaboradores.<sup>64</sup> Los cloruros se hicieron reaccionar sin aislamiento alguno con cantidades equimolares de diazoacetato de etilo y trietilamina conservando la temperatura de  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los rendimientos de estas reacciones son cercanos al 55%.



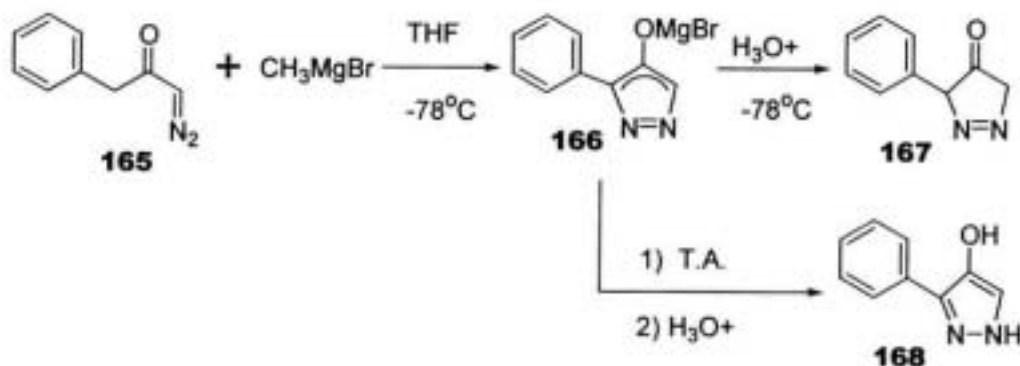
Esta la metodología falló cuando se intentó hacer reaccionar el ácido pirrol acético **104** y no se logró aislar producto alguno. Desafortunadamente tampoco se logró obtener el  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoéster a partir de la reacción del ácido **104** con trifenilfosfina, NBS y diazoacetato de etilo, muy posiblemente debido a que el diazoacetato de etilo es menos nucleofílico que el diazometano que sí reacciona en estos procesos para dar  $\alpha$ -diazocetonas. Por tal motivo, se pensó en acilar la diazocetona **106** con cloroformiato de etilo pero solamente se consiguió aislar en el mejor de los casos la diazocetona **150** en donde el anillo de pirrol se aciló.



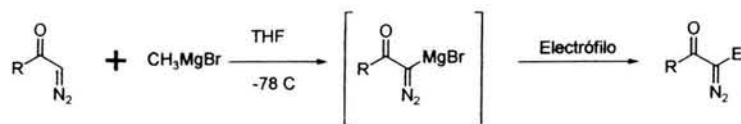
En virtud de que el anillo heteroaromático parecía más nucleofílico que el grupo diazo, se pensó en incrementar el carácter nucleofílico de este último grupo por medio de una reacción con una base que pudiera extraer el protón del carbono base del grupo diazo, y de esta manera, el anión formado pudiera atacar al cloroformiato de etilo. Al respecto, se cuentan con numerosos informes que detallan la reacción de  $\alpha$ -dialzoésteres con aldehídos e iminas en presencia de bases como hidróxido de sodio<sup>113</sup> o DBU.<sup>114</sup> Adicionalmente, se pueden generar fácilmente compuestos diazo con el contrián de litio,<sup>115</sup> plata,<sup>116</sup> mercurio,<sup>117</sup> o zinc.<sup>118</sup> Se intentaron adaptar todos estos métodos en la síntesis de  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres; sin embargo, fallaron todos ellos; fue entonces cuando se intentó adaptar una metodología desarrollada por Schollkopf y colaboradores<sup>119</sup> en donde describían una desprotonación del diazoacetato de etilo y la subsecuente reacción con yodometano generaba diazopropionato de etilo.

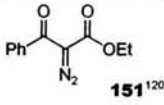
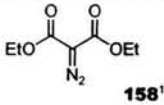
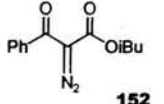
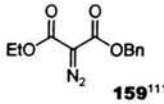
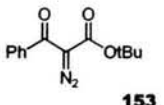
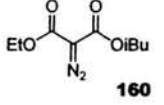
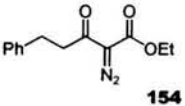
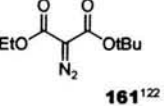
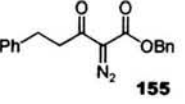
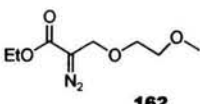
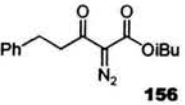
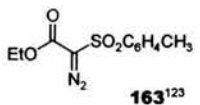
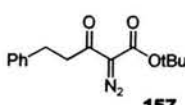
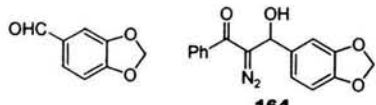
En un estudio modelo, una cantidad equimolar de bromuro de metilmagnesio se adicionó a una disolución de EDA en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , al cabo de 30 minutos se adicionó cloroformiato de etilo y la mezcla resultante se dejó agitar por 30 minutos adicionales. Después de trabajar y purificar la reacción, se obtuvo el diazomalonato de dietilo (**158**) en 81% de rendimiento. No solo el procedimiento descrito fue aplicable a la síntesis de ésteres mixtos derivados del ácido  $\alpha$ -diazomalónico (ver cuadro 4, compuestos **159-161**), sino también pudo emplearse en la preparación de algunos otros  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoésteres (compuestos **151-157**). Además de cloroformiatos, se ensayaron otros electrófilos como el dicarbonato de di-*t*-butilo, el cloruro de metoxietoximetilo (MEM), cloruro de *p*-toluensulfonilo y piperonal para dar nuevos compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos  $\beta$ -sustituídos.

Esta metodología presenta una limitación importante, pues aquellos substratos con hidrógenos ácidos en la posición  $\alpha$ - al grupo carbonilo se desprotonan en esta posición y la especie carbaniónica se cicla. Por ejemplo la diazocetona **165**<sup>124</sup> derivada del ácido fenilacético se convierte en el enolato **166** que cuando se acidifica genera la pirazolinona **167** la cual es muy inestable pero caracterizable por las técnicas espectroscópicas convencionales. Por otro lado, si la disolución del enolato **166** se lleva a temperatura ambiente, la acidificación después de 12 horas de reacción conduce a la formación del 3-fenil-4-hidroxipirazol **168** en 75% de rendimiento. Esta ruta para obtener 4-hidroxipirazoles tiene un amplio precedente en la literatura.<sup>125</sup>



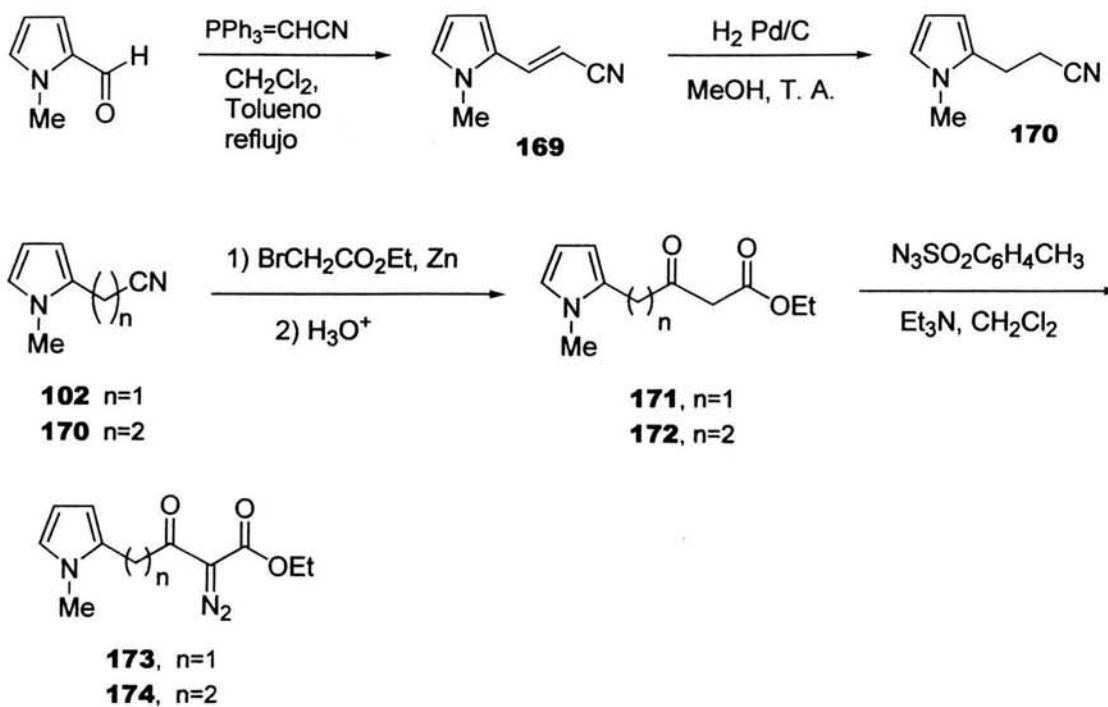
**Cuadro 4.** Compuestos diazo obtenidos a partir de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos, bromuro de metilmagnesio y diversos electrófilos.



Ejemplo	R	Electrófilo	Compuesto Diazo	% Rend.	Ejemplo	R	Electrófilo	Compuesto Diazo	% Rend.
1	Ph	ClCOOEt	 <b>151</b> <sup>120</sup>	79 %	8	EtO	ClCOOEt	 <b>158</b> <sup>121</sup>	81 %
2	Ph	ClCOOiBu	 <b>152</b>	98 %	9	EtO	ClCOOBn	 <b>159</b> <sup>111d</sup>	82 %
3	Ph	(BOC) <sub>2</sub> O	 <b>153</b>	68 %	10	EtO	ClCOOiBu	 <b>160</b>	73 %
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOOEt	 <b>154</b>	58%	11	EtO	(BOC) <sub>2</sub> O	 <b>161</b> <sup>122</sup>	63 %
5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOOBn	 <b>155</b>	45%	12	EtO	CIMEM	 <b>162</b>	44 %
6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOOiBu	 <b>156</b>	42%	13	EtO	ClSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>163</b> <sup>123</sup>	88 %
7	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(BOC) <sub>2</sub> O	 <b>157</b>	42%	14	Ph	 <b>164</b>	97 %	

Debido a esta última limitación, se decidió que esta metodología no era conveniente para preparar el  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoéster derivado de la diazocetona **106**, por lo que se cambió de reacción y de materias primas.

Los pirrolil  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres **173** y **174** se generaron por una reacción de transferencia de grupo diazo de los  $\beta$ -cetoésteres **171** y **172** con azida de p-toluensulfonilo.<sup>1</sup> Estos pirrolil  $\beta$ -cetoésteres se obtuvieron cuando los nitrilos **102** y **170** reaccionaron con un exceso de bromoacetato de etilo y zinc.<sup>126</sup> El pirrolpropionitrilo **170** se obtuvo por hidrogenación catalítica del acrilonitrilo **169** que a su vez se preparó a partir del 1-metilpirro-2-aldehído y el trifenilfosfanilidenacetonitrilo.<sup>127</sup>



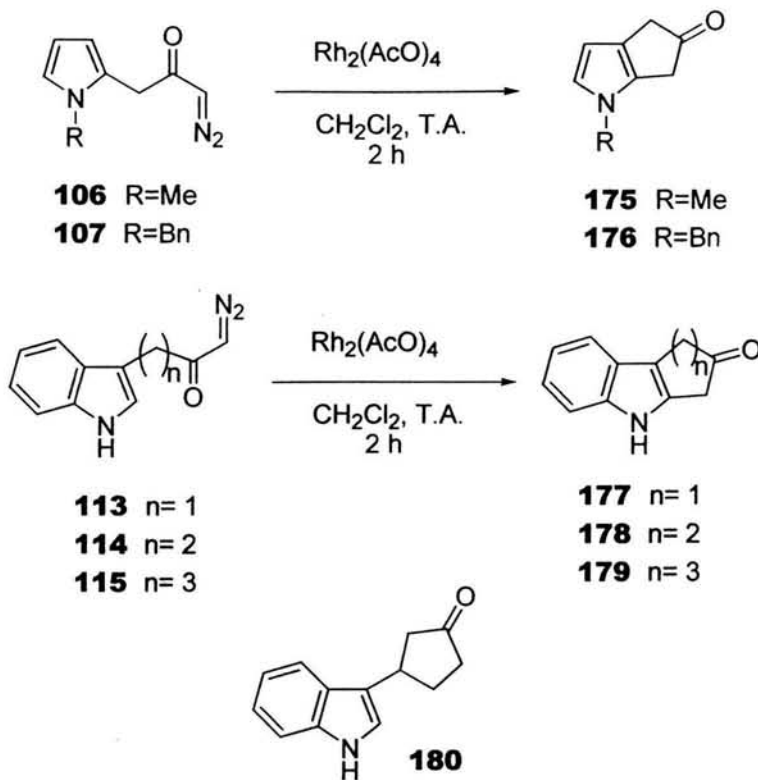
Finalmente, se consiguió obtener los pirrolil e indolil  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres a través de metodologías distintas abriendo nuevos caminos para la síntesis de estos compuestos.



### III. CICLACIÓN DE DIAZOALCANOILPIRROLES Y DIAZOALCANOILINDOLES.

Una vez que se establecieron las condiciones específicas para la obtención de los compuestos pirrolil e indolil diazocarbonílicos se procedió a estudiar la reactividad de estos compuestos frente al acetato de rodio con el que se generarían hipotéticamente las especies carbenoides.

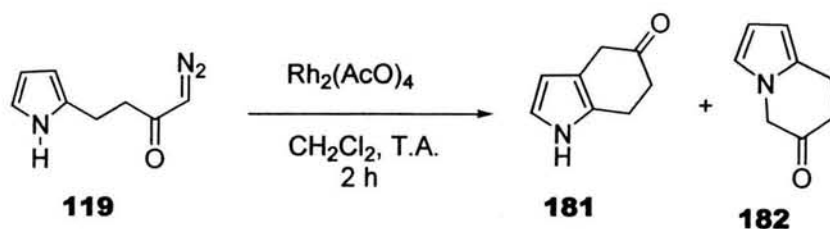
Inicialmente, las diazocetonas preparadas por la vía discutida anteriormente se hicieron reaccionar con acetato de rodio (II) empleando como disolvente diclorometano. Se observó que generalmente después de 2 horas se consumía la materia prima al mismo tiempo de que se formaba un nuevo producto, el cual se purificó por cromatografía en columna, resultando ser los productos de ciclación **175-177**. Los rendimientos para la reacción de ciclación oscilan entre el 65 y el 70%. Para las ciclopentanonas fusionadas **175-177** los dos metilenos presentes en la molécula aparecieron como dos señales simples diferentes en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, las cuales se aprecian en el intervalo de 3.4-3.7 ppm, a diferencia de lo descrito por Franceschetti *et al.*<sup>64</sup> quienes reportan para el compuesto **177** sólo una señal simple en  $\delta$  3.5 ppm para los dos metilenos del anillo homocíclico fusionado. Por otra parte, se puede observar en los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de los compuestos **175** y **176** la disustitución en el anillo del pirrol, apareciendo dos señales dobles en  $\delta$  6.0 y en 6.7 ppm, además de que ya no se detecta la constante de acoplamiento de 3.5 Hz que se encontraba en los espectros de las diazocetonas precedentes.



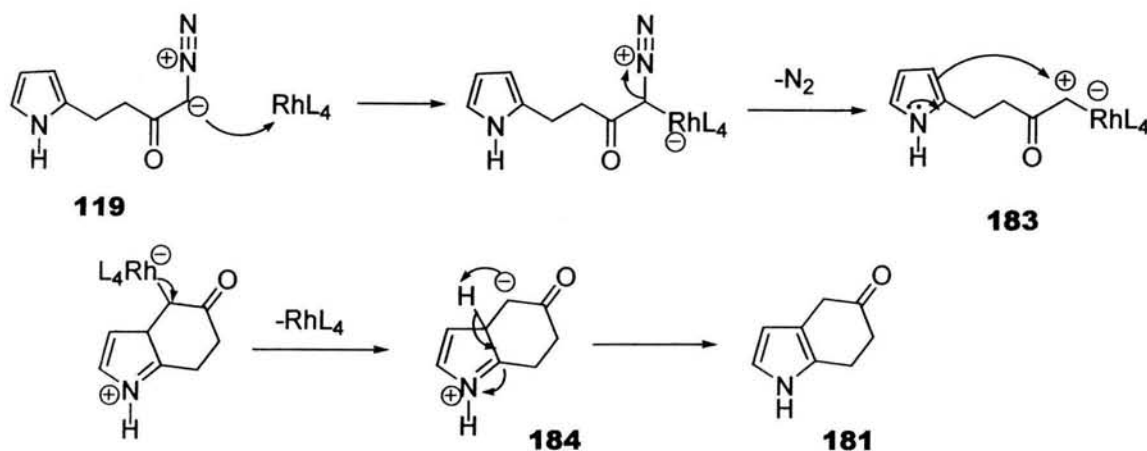
La reacción con acetato de rodio del compuesto diazocarbónico **114** produjo la molécula tricíclica **178**, mientras que la diazocetona **115** proporciona una mezcla de los compuestos **179** y **180**, la cual fue imposible de separar por cromatografía en columna; sin embargo, se identificaron por resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  en donde el espectro desacoplado presenta señales en la región alifática comprendida entre 10-50 ppm que corresponden a las esperadas para ambos compuestos.

Mientras se concluían estos experimentos salió un reporte por parte de Capretta y Salim<sup>128</sup> en donde se reportaba la formación de los productos de ciclación **177-180** a partir de las diazocetonas **113-115** respectivamente, utilizando acetato de rodio como catalizador, lo cual confirmaba los resultados obtenidos hasta entonces, así como la viabilidad de estos procesos.

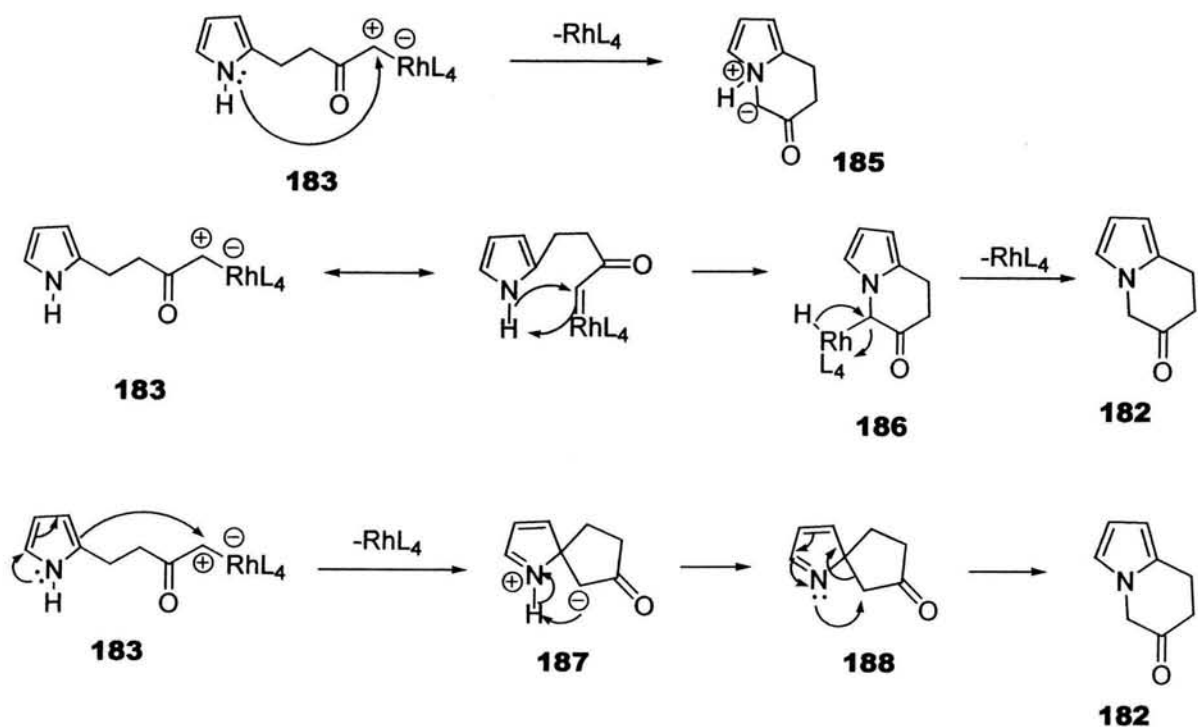
Por otra parte, la reacción de la pirrolildiazobutanona **119** con acetato de rodio dio una mezcla de las cetonas cíclicas **181** (30%) y **182** (15%) derivadas de la inserción intramolecular a los enlaces C-H y N-H del anillo del pirrol. Esta relación de productos fue siempre la misma al variar la temperatura y la cantidad de catalizador. En contraste, Capretta y Salim<sup>128</sup> informan una relación 2.7:1 de productos cuando hicieron reaccionar la diazopropanona análoga a la diazobutanona **119**, en donde el compuesto mayoritario es el producto de inserción al enlace N-H.



Mecanicamente, se puede racionalizar la formación del compuesto cíclico **181** como un proceso en donde ocurre inicialmente el ataque de la diazocetona **119** al catalizador, liberando nitrógeno molecular y formando el carbenoide **183**, el cual reacciona con el anillo heterocíclico para formar momentáneamente la especie zwitteriónica **184** que se rearomatiza y finalmente genera la cetona **181**.

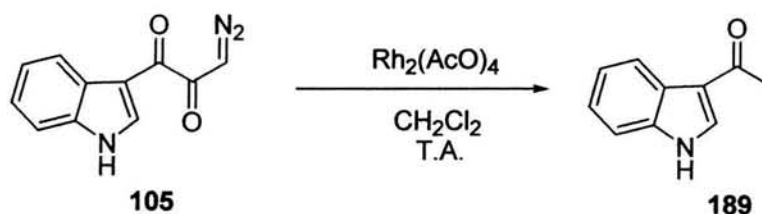


Sin embargo, no es tan obvio explicar la formación del compuesto **182** a través de un mecanismo de reacción que involucre un simple sustitución electrofílica aromática. Al respecto, Salim y Capretta<sup>128</sup> han propuesto que el enlace C-N en esta clase de compuestos proviene de un iluro, tal como se representa en la estructura **185**, la cual se origina por el ataque del par de electrones no compartido del nitrógeno del pirrol hacia la parte electrofílica de la especie carbenoide **183**; no obstante la especie **185** debería ser muy inestable, además de que debería ser poco probable que se forme en virtud de que el par de electrones no compartidos del pirrol no es nucleofílico ya que participa en la aromaticidad del anillo. Otra manera de explicar la formación del compuesto **182** sería a través de una adición del enlace N-H del pirrol al carbeno metálico que corresponde a una de las formas resonantes de la especie **183**, de tal forma que se generaría el intermediario **186** que a su vez se desproporciona dejando el catalizador y el compuesto **182**.



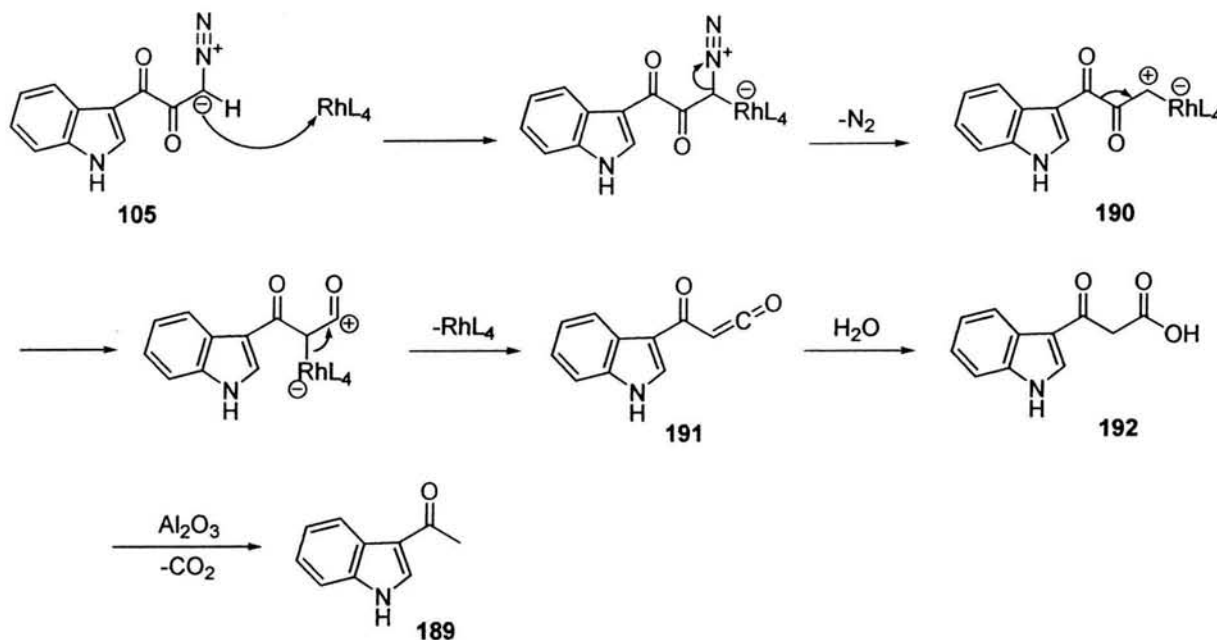
Existe además otro posible mecanismo que ayudaría a explicar la formación del producto de inserción **182**, el cual consiste en el ataque del anillo de pirrol al carbenoide dando lugar a la formación de las especies bicíclicas **187** y **188**, de las cuales la última se podría transponer para generar la cetona bicíclica **182**. Este patrón de sustitución *ipso* no es tan rara como pudiera parecer a primera vista, Jefford, *et al.*<sup>72b</sup> han descrito con anterioridad procesos similares en sistemas a base de pirrol.

Por otra parte, se registró una reacción no esperada al hacer reaccionar la diazocetona **105** bajo condiciones de reacción similares a las que se realizaron con otras diazocetonas. Así, el tratamiento de la indolildiazopropanodiona **105** con cantidades catalíticas de acetato de rodio utilizando diclorometano como disolvente a temperatura ambiente condujo a la formación del 3-acetilindol (**189**) con un 70 % de rendimiento.

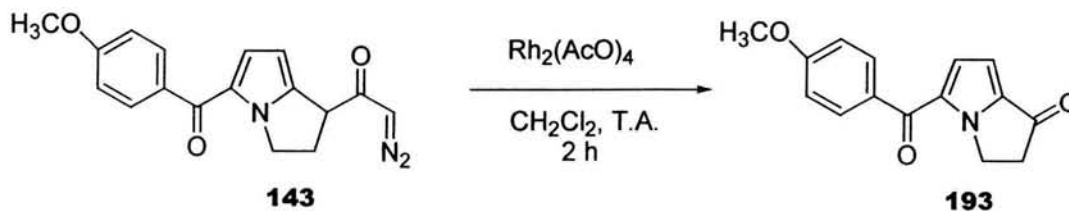


Se puede justificar la formación del 3-acetilindol con un mecanismo que involucra un proceso consecutivo de transposición de Wolff-eliminación de dióxido de carbono como se sugiere a continuación: inicialmente el ataque de la diazocetona **105** al acetato de rodio genera la especie carbenoide **190**, la cual se transpone a la cetona **191**; esta clase de transposición está bien documentada con numerosos ejemplos de diazocetonas alifáticas y aromáticas<sup>129-132</sup> que sufren estas transposiciones cuando reaccionan precisamente con acetato de rodio (II). Una vez formada, la cetona **191** puede reaccionar con agua que proviene del proceso de purificación de la reacción, formando el  $\beta$ -cetoácido **192** el cual pierde dióxido de carbono y genera el 3-acetilindol, este último proceso podría ser facilitado por la presencia de la alúmina que se emplea para purificar el

compuesto. Al respecto, se conoce que los  $\beta$ -cetoácidos se descarboxilan a temperatura ambiente en condiciones ligeramente ácidas,<sup>133-136</sup> además de que Meier y colaboradores<sup>137</sup> reportan que las 2-diazo-1,3-dicetonas se pueden descarboxilar en condiciones fotoquímicas.

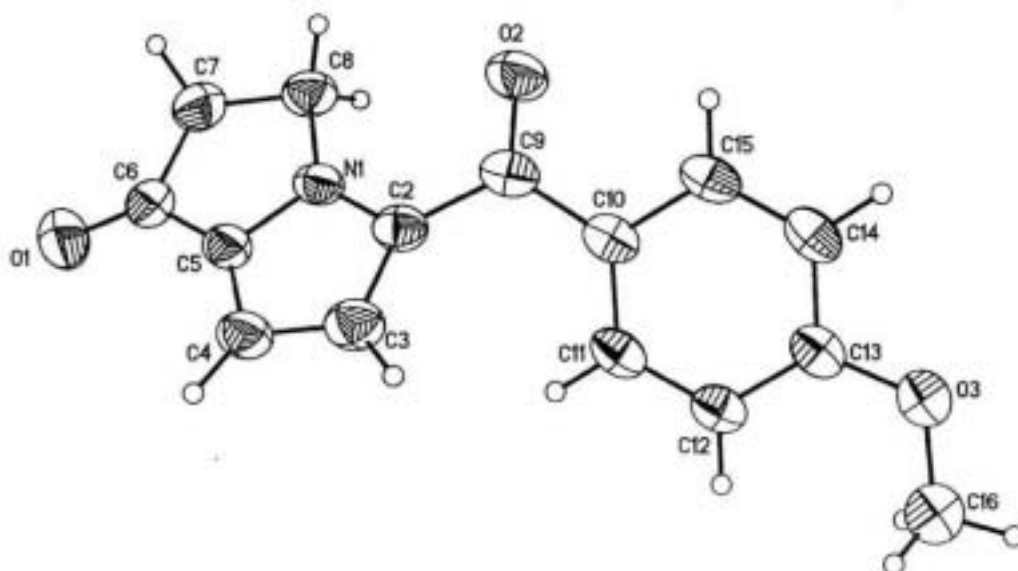


Aún más difícil de racionalizar es la formación de la ciclopentanona **193** a partir de la diazocetona **143**, la cual se hizo reaccionar a temperatura ambiente con una cantidad catalítica de acetato de rodio utilizando diclorometano como disolvente. El rendimiento de la reacción fue de apenas 45% .



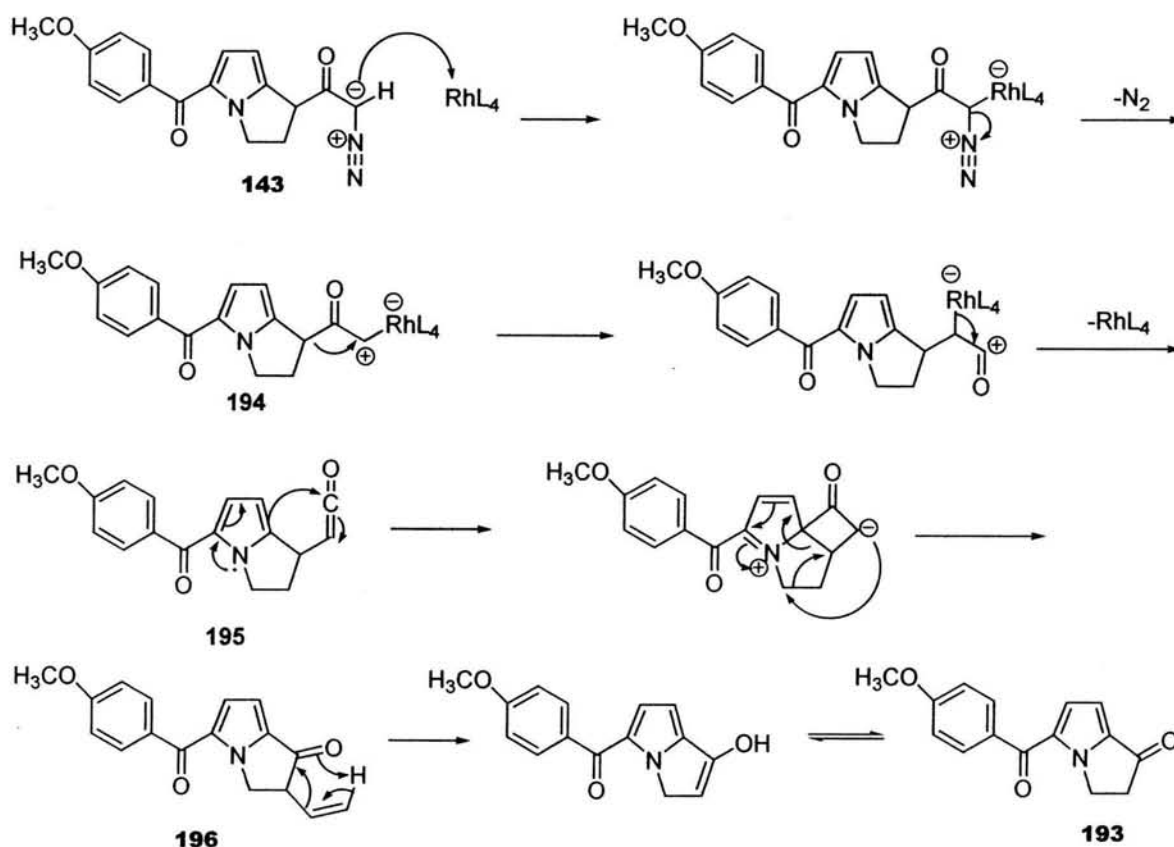
El compuesto **193** mostró algunos datos espectroscópicos interesantes, por ejemplo el espectro de infrarrojo solo muestra una banda muy ancha en  $1706\text{ cm}^{-1}$

que indica la presencia de un grupo carbonilo o bien dos grupos carbonilos de similares, lo cual se aprecia en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en donde aparecen dos señales en  $\delta$  184 y 191 ppm que corresponden a dos grupos carbonilos con ambientes químicos diferentes. Es notorio también el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **193** que presenta un conjunto de dos señales triples ubicadas en 3.16 y 4.76 ppm que parecen acoplarse entre sí pues ambas poseen constantes de acoplamiento de  $J = 5.8$  Hz. Adicionalmente, existe un sistema de dos señales dobles con una  $J = 4.4$  Hz ubicadas en  $\delta$  6.72 y 6.99 ppm. Esta última señal se encuentra dentro de otra señal doble que tiene una  $J = 8.8$  Hz que corresponde a un protón aromático que interacciona con otro hidrógeno desplazado a 7.90 ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN parecía indicar que se tenía **193**, pero el experimento que confirmó la estructura fue el estudio por difracción de rayos X que se pudo realizar a un cristal del compuesto **193**. La proyección ORTEP para **193** se presenta a continuación.



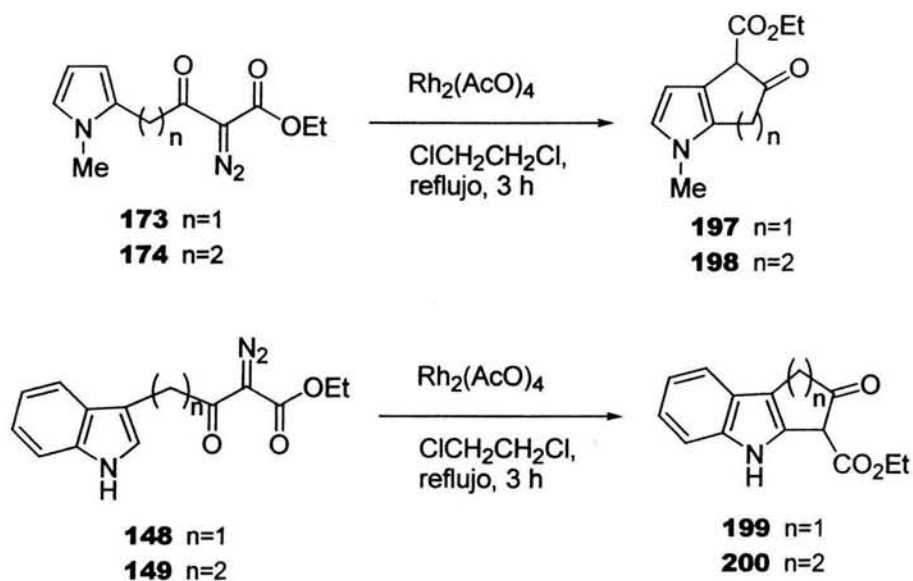
**Figura 2.** Representación ORTEP del compuesto **193**.

Hasta el momento no se tiene una explicación lógica ni un mecanismo razonable para la formación de la cetona **193**; sin embargo, se pueden hacer algunas especulaciones al respecto. Un hecho muy probable es la formación del carbenoide **194** a partir de la reacción entre la diazocetona **193** y el catalizador; posteriormente, el carbenoide pudo sufrir una transposición de Wolff y generar la cetona **195** que reacciona con el anillo de pirrol para formar un sistema tricíclico inestable, el cual se pudo transponer nuevamente para formar posiblemente la especie **196** que podría perder una molécula de acetileno para dar lugar a la formación del pirrol fusionado **193**.





Por otra parte los  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoésteres **173** y **174** no se vieron afectados cuando se les intentó hacer reaccionar con acetato de rodio en diclorometano a temperatura ambiente, la transformación de dichos diazocetoésteres a los compuestos de ciclación **197** y **198** ocurrió cuando se cambió el disolvente a 1,2-dicloroetano y la reacción se llevó a cabo en condiciones de reflujo en rendimientos cercanos al 50 %. No queda claro qué factores controlan estas reacciones dado que se han reportado inserciones de carbenoides derivados de  $\beta$ -cetoésteres a sistemas aromáticos tanto a temperatura ambiente<sup>138</sup> como a la temperatura de reflujo de 1,2-dicloroetano.<sup>139</sup>



De la misma manera la reacción con acetato de rodio (II) de los indolil  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -cetoésteres **148** y **149** generó los compuestos tricíclicos esperados **199** (55%) y **200** (52%) como los productos de reacción mayoritarios en cada caso.

## CONCLUSIONES

Se ha logrado la construcción de anillos de 5 y 6 miembros fusionados a sistemas de pirrol e indol a través de la generación de un intermediario de tipo carbenoide en rendimientos moderados, por lo que se abre una alternativa de síntesis con posibles aplicaciones en la preparación de algunos productos naturales.

Además, se han desarrollado nuevas metodologías para la preparación tanto de  $\alpha$ -diazocetonas a partir de sales de aciloxifosfonio, como de  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres empleando compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos y reactivos de Grignard. Las metodologías aquí presentadas se pueden realizar a partir de materias primas disponibles en el laboratorio en condiciones suaves y usando procedimientos sencillos, lo cual augura una amplia aplicación en el futuro.

Se ha conseguido la obtención de pirrolil e indolil diazocompuestos que no habían sido reportados con anterioridad adaptando exitosamente algunas condiciones experimentales que habían sido reportadas previamente.

El presente trabajo sienta el precedente para posteriores estudios acerca del comportamiento de las especies carbenoides frente a sistemas de pirrol e indol con diversos sustituyentes con el objeto de comprender cabalmente como ocurren estos procesos.

## SECCION EXPERIMENTAL

Los materiales de partida fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. y se utilizaron sin purificación adicional. El *N*-metilpirrol y el *N*-bencilpirrol se prepararon por alquilación del pirrol.<sup>74</sup> Los disolventes fueron destilados antes de usarse. El éter etílico y el tetrahidrofurano (THF) se secaron sobre sodio metálico usando benzofenona como indicador. La acetona fue purificada empleando permanganato de potasio, mientras que el DMSO y el diclorometano se secaron usando hidruro de calcio.

El diazometano empleado se preparó a partir de la *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (Diazald®), usando la mínima cantidad de agua y etanol como codisolventes. La disolución etérea de diazometano se secó con lentejas de KOH antes de usarse.

Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G.F.-254 de 0.20 mm de espesor para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina, utilizando una lámpara reveladora de radiación ultravioleta spectroline® de onda larga como revelador. Se usaron además como sustancias reveladoras yodo sublimado y una disolución al 5% de ácido fosfomolibdico en etanol. Adicionalmente, se utilizó como revelador para la identificación de ácidos carboxílicos por cromatografía en capa fina, una disolución de bromocresol al 0.3% en una mezcla agua - metanol 1:4. Para la purificación por cromatografía en columna se empleó como fase estacionaria gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM), así como alúmina neutra, ambas sustancias fueron adquiridas de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher- Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Nicolet Magna 55-X FT en pastilla de bromuro de potasio, disolución de cloroformo o en película, según se indique. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-5X 10217 por impacto electrónico a 70 eV y 200°C. Se presentan únicamente los valores de relación masa carga ( $m/z$ ), así como las abundancias relativas expresadas en porcentajes (%). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizaron empleando un equipo Varian Gemini FT-200A en cloroformo deuterado, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00), para definir los desplazamientos químicos y para describir la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas siguientes:

RMN  $^1\text{H}$ :

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

c = señal cuádruple

m = señal múltiple.

**Preparación del cloruro de (3-indolil)oxoacetilo (96).** En un matraz de fondo redondo se disolvió indol (0.5 g, 4.2 mmol) en éter (35 ml), posteriormente se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (0.41 mL, 0.59 g, 4.7 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición la mezcla resultante se dejó agitar a 0 °C por una hora, al término de la cual se formó un precipitado amarillo que corresponde al producto, el cual se filtró y se secó al vacío, no necesitando purificación adicional alguna. Se obtuvieron 0.97 g de un sólido amarillo (100%) que corresponde al compuesto **96** según la literatura<sup>78</sup> (p.f. 134 °C).

**Preparación de la 3-diazo-1-(3-indolil)-1,2-propanodiona (97).** En un matraz de fondo redondo una suspensión del cloruro de (3-indolil)oxoacetilo (**96**) (0.207g, 1 mmol) en éter recién destilado (5 mL) se enfrió con hielo y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno, entonces se agregó una disolución etérea de diazometano (3 mmol) manteniendo la temperatura de 0 °C, ocurrió una evolución vigorosa de nitrógeno y la reacción se llevó a temperatura ambiente, dejándose agitar durante la noche; posteriormente, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose un sólido amarillo (0.21 g, 97%). p.f. 145 °C. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3456, 3126, 2113, 1628; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.33 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 2H), 8.42 (m, 2H), 8.73(d, 1H), 9.15 (s, 1H) ; <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 54.5, 111.7, 122.4, 123.4, 124.3, 126.4, 134.3, 135.8, 137.2, 172.5, 185.7; EM [IE+] m/z (RI%): 213 [M]<sup>+</sup> (15), 144 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Preparación de 2-(dimetilamino)metilpirroles.** Procedimiento general. A una mezcla de una disolución acuosa al 37% de formaldehído (9 mL, 3.6 g, 0.12 mol) y clorhidrato de dimetilamina (9.78g, 0.12 mol), se adicionó gota a gota el pirrol N-sustituido correspondiente (0.10 mol) a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera los 60 °C. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción resultante se dejó agitar por espacio de 2 h., al término de las cuales se agregaron una disolución al 20 % de hidróxido de sodio (15 mL) y agua (40 mL);

el producto se extrajo con éter (3 X 20 mL), los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó, y el producto final se purificó por destilación a presión reducida.

**1-Metil-2-(dimetilaminometil)pirrol (100).** Aceite incoloro (71%). p.eb. 58°C/5 mm. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3404, 2971, 2941, 2812;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.18 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.00 (m, 2H), 6.57 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  37.7, 41.7, 41.7, 58.2, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2; EM [IE+] m/z (RI%): 138 [M]<sup>+</sup> (40), 94 [M - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> calculado 138.1157, encontrado 138.1159.

**1-Bencil-2-(dimetilaminometil)pirrol (101).** Aceite incoloro (52%). p.eb. 110°C/5 mm. IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2970, 2938, 2824;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.15 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 6.67 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  41.4, 41.4, 51.5, 58.0, 107.6, 109.8, 122.7, 126.3, 126.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 137.5. EM [IE+] m/z (RI%): 208 [M]<sup>+</sup> (35), 164 [M - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (25), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> calculado 214.1470, encontrado 214.1475.

**Preparación de ácidos pirrolacéticos.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo se enfrió a 0 °C una disolución del respectivo 2-(dimetilamino)metilpirrol (0.1 mmol) en acetona (5 mL/g pirrol) bajo una atmósfera de nitrógeno y se adicionó yodometano (7.47 mL, 17.04 g, 0.12 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no sobrepasara 4 °C; cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, entonces el disolvente se evaporó a presión reducida y se agregó una disolución de cianuro de sodio (14.7 g, 0.3 mmol) en agua (150 mL) y etanol (50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida,



posteriormente se adicionó agua (100 mL) y el producto se extrajo con éter (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después de secar con sulfato de sodio, el pirrolacetonitrilo resultante se purificó por destilación a presión reducida. El pirrolacetonitrilo se mezcló con una disolución de hidróxido de potasio (6 equiv.), agua (1.5 mL/mmol pirrolacetonitrilo) y etanol (3.0 mL/mmol pirrolacetonitrilo) y la mezcla se calentó a reflujo por 16 h; la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el etanol se removió por destilación a presión reducida, entonces se adicionó agua (50 mL) y la disolución resultante se acidificó hasta un pH = 1 empleando una disolución al 10% de ácido clorhídrico. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), los extractos orgánicos se juntaron y se secaron sobre sulfato anhidro de sodio, el disolvente se removió por destilación a presión reducida y el producto se purificó por recristalización.

**Acido 1-metil-2-pirrolacético (104).** Sólido blanco (70%), p.f. 135°C (éter-hexano). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3465, 3339, 1660, 1624;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.57 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.07 (m, 2H), 6.61(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.4, 41.8, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2, 178.0. EM [IE+] m/z (RI%): 139 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M - COOH]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2$  calc. 140.0712, enc. 140.0719.

**Acido 1-bencil-2-pirrolacético (105).** Sólido blanco (40%) p.f. 122°C (éter-hexano). IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3201, 3032, 2929, 1645;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.52 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.14 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.00-7.31 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.0, 50.9, 107.7, 109.8, 122.6, 126.2, 126.2, 127.2, 127.3, 128.2, 128.3, 137.5, 179.1; EM [IE+] m/z (RI%): 215 [M]<sup>+</sup> (30), 170 [M - COOH]<sup>+</sup> (20), 91 [ $\text{PhCH}_2$ ]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  calc. 215.0946, enc. 215.0947.

**Preparación de diazocetonas.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución de ácido (1 mmol) en éter recién destilado (5 mL) se enfrió

con hielo y se hizo reaccionar sucesivamente con cloroformiato de etilo (0.10 mL, 0.11 g, 1.1 mmol) y N-metilmorfolina (0.10 mL, 0.10 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y entonces se agregó una disolución etérea de diazometano (10 mmol), manteniendo la temperatura de 0°C, ocurrió una evolución vigorosa de nitrógeno y la reacción se llevó a temperatura ambiente, dejándose agitar durante la noche; posteriormente, se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en columna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, hexano/acetato de etilo 95:5).

**1-Diazo-3-(1-metil-2-pirrolil)propanona (106).** Aceite naranja (80%). IR (película, cm<sup>-1</sup>) 2105, 1738, 1637; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.53 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.02 (m 1H), 6.07 (t, 1H, J<sub>3-4</sub>= 3.5 Hz), 6.60 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 39.4, 41.8, 52.4, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2, 195.2; EM [IE+] m/z (RI%): 163 [M]<sup>+</sup> (77), 135 ([M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 94 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O calc. 164.0824, enc. 164.0834.

**1-Diazo-3-(1-bencil-2-pirrolil)propanona (107).** Aceite naranja (63%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2104, 1745, 1638; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.49 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 6.15 (t, 1H, J<sub>3-4</sub>= 3.46 Hz), 6.71 (m, 1H)7.0-7.3 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 39.0, 50.5, 53.9, 107.6, 109.8, 122.7, 126.3, 126.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 137.5, 192.0; EM [IE+] m/z (RI%): 239 [M]<sup>+</sup> (15), 211 [M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 170 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (55), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O calc. 240.1139, enc. 240.1137.

**1-Diazo-3-(3-indolil)propanona (113).** Aceite naranja (84%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3477, 2108, 1735, 1633; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.77 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 37.9, 54.3, 108.5, 111.3, 118.8, 119.9, 122.4, 123.4, 127.2, 136.2, 194.2; EM [IE+] m/z (RI%): 199 [M]<sup>+</sup> (10), 171 [M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (11), 130 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O calc. 199.0746, enc. 199.0743.



**1-Diazo-4-(3-indolil)-2-butanona (114).** Aceite naranja (87%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3481, 2110, 1732; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.72 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.99-7.45 (m, 5H), 7.61(s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 20.6, 41.1, 54.6, 111.2, 114.3, 118.6, 119.4, 121.6, 121.6, 127.2, 136.4, 195.0; EM [IE+] m/z (RI%): 213 [M]<sup>+</sup> (10), 185 [M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (15), 130 [M - CH<sub>2</sub>COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O calc. 213.0902, enc. 213.0907.

**1-diazo-5-(3-indolil)-2-pentanona (115).** Aceite naranja (84%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3449, 2926, 2110, 1741; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.01 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 5.10 (s, 1H), 6.99-7.61 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 23.7, 24.7, 44.9, 50.4, 111.2, 114.3, 118.6, 119.4, 121.6, 121.6, 126.1, 136.4, 195.0; EM [IE+] m/z (RI%): 227 [M]<sup>+</sup> (15), 199 [M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (20), 130 [M - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Preparación del ácido 3-(2-pirrol)propiónico (118).** En un matraz de fondo redondo se mezclaron 2-pirrolcarboxaldehído (1g, 10.3 mmol) y malonato ácido de etilo (2.78 g, 21 mmol) en piridina (10 mL) y piperidina (0.5 mL). La mezcla resultante se calentó a 50°C con agitación durante 48 h y después a 80°C por 24 h. Posteriormente, se agregó una disolución al 10% de ácido clorhídrico (150 mL) y el producto se extrajo con éter (4 X 50 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó. La purificación por destilación a presión reducida dio el éster del ácido 3-(2-pirrolil)acrílico (**116**), como un líquido incoloro, p. eb. 120°C/5 mm. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3463,1695; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.21 (t, 3H), 4.20 (c, 2H), 5.94 (d, 3H), 5.99 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.91 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 22.6, 105.9, 107.9, 116.1, 123.4, 131.1, 142.8, 165.9; EM [IE+] m/z (RI%): 165 [M]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> calc. 165.0790, enc. 165.0792. El compuesto **116** puede emplearse sin purificación.

El éster acrílico crudo **116** se disolvió en metanol (75 mL) y se hidrogenó (760 mm Hg) utilizando paladio sobre carbono (0.1g) durante 6 h, el catalizador se removió

por filtración y el disolvente se evaporó; la destilación a presión reducida del crudo proporcionó el éster propiónico **117** como un líquido incoloro, p. eb. 100°C/5 mm. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3462, 1732; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 4.13 (c, 2H), 6.08 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 22.6, 41.0, 59.1, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 171.5; EM [IE+] m/z (RI%): 167 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M - CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calc. 167.0946, enc. 165.0745.

El éster propiónico **117** se trató con carbonato de potasio (2 equiv.) en agua (6 mL) y etanol (24 mL), la mezcla se calentó a reflujo por 15 h y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente, el metanol se evaporó a presión reducida, se adicionó agua (50 mL) y se acidificó la mezcla hasta un pH = 1 utilizando una disolución al 10 % de ácido clorhídrico, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), la fase orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó, dando el ácido 2-pirrolpropiónico **118** que se purificó por recristalización, obteniéndose cristales blancos (40% global a partir del 2-pirrolcarboxaldehído), pf. 138°C (éter). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3479, 3060, 1712; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.78 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 6.01 (m, 2H), 6.68 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 22.5, 40.9, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 176.3; EM [IE+] m/z (RI%): 139 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M - COOH]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> calc. 139.0633, enc. 139.0639.

**Preparación de la 1-Diazo-4-(2-pirrolil)-2-butanona (119).** Se preparó de manera similar a las diazocetonas **106** y **107**, obteniéndose un aceite naranja (70%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3478, 2976, 2109, 1730; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.73 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 6.10 (m, 2H), 6.66 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 22.5, 40.9, 55.1, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 195.5; EM [IE+] m/z (RI%): 163 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O calc. 164.0824, enc. 164.0833.

**Preparación de  $\alpha$ -diazocetonas usando  $\text{PPh}_3$  y NBS.** Procedimiento general. A un matraz de fondo redondo con una disolución de trifetilfosfina (0.262g, 1mmol) 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 (0.197g, 1.1mmol) en THF anhidro (7mL). Al término de la adición de la solución de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción de color amarillo resultante se dejó agitar por 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó rápidamente una disolución etérea de diazometano ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; 5mmol). El baño de hielo se retiró después de 1h y se dejó la mezcla de reacción resultante en agitación por 12 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto fue purificado por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 9:1).

**2-Diazo-1-feniletanona (120).** Sólido de color amarillo, p.f. 38-40°C. IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2110, 1620.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) 5.90 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm) 54.1, 126.6, 128.6, 132.6, 136.6, 186.2 ; EM [IE+] m/z (RI%): 146 [M]<sup>+</sup> (45), 118 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (6), 105 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (52), 90 [M-CHON<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Bromo-1-feniletanona (121).** IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1683.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) 4.4636 (s, 2H), 7.4227-7.6455 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm) 33.0; 128.8, 128.9, 129.5, 133.9, 191.2. EM [IE+] m/z (RI%): 199 [M]<sup>+</sup> (3), 105 [M-CH<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup> (88), 77 [M-COCH<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup> (31), 43 [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(4-clorofenil)etanona (123):** IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2111, 1620.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  5.89 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  54.3, 128.0, 128.8, 134.8, 138.9, 184.8. EM [IE+] m/z (RI%): 180 M]<sup>+</sup> (17), 139 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3-clorofenil)etanona (124):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2109, 1603; <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.87 (s, 1), 7.15 (t, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.08 (t, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.4; 94.3, 125.7, 130.3, 135.6, 138.4, 141.4, 184.5. EM [IE+] m/z (RI%): 180 [M]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(4-iodofenil)etanona (125):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2109, 1603. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.86 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.2, 100.1, 128.1, 135.9, 137.9, 185.2. EM [IE+] m/z (RI%): 272[M]<sup>+</sup> (75), 89[M-CHON<sub>2</sub>I]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3-iodofenil)etanona (126):** IR: (película, cm<sup>-1</sup>) 2111, 1603. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.87 (s, 1), 7.15-7.20 (t, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.08-8.09 (t, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.4; 94.3, 125.7, 130.3, 135.6, 138.4, 141.4, 184.5. EM [IE+] m/z (RI%): 272[M]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(2-iodofenil)etanona (127):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2106, 1623. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.617 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 56.7, 91.7, 128.1, 131.7, 140.3, 142.9. EM [IE+] m/z (RI%): 272 [M]<sup>+</sup> (4), 89 [M-O-CHN<sub>2</sub>-I]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(4-metoxifenil)etanona (128):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2104, 1608. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 3.90 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 55.9, 57.8; 113.6, 120.8, 121.9, 130.3, 137.8. EM [IE+]m/z (RI%): 176 [M]<sup>+</sup> (13), 135 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(2-metoxifenil)etanona (129):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2110, 1622. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.40 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 21.30,

54.0, 123.7, 127.2, 128.4, 133.4, 136.6, 138.5, 186.5. EM [IE+]m/z (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3-metilfenil)etanona (130):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2110, 1622. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.40 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 21.30, 54.0360 (CHN<sub>2</sub>); 123.7905, 127.2717, 128.4856, 133.4326, 136.6, 138.5, 186.5. EM [IE+] m/z (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (131):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2110, 1701. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 3.94 (s, 6H), 5.31 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.41 (d, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 53.4, 53.4, 55.9, 109.4, 110.1, 120.2, 129.6, 148.9, 152.7, 198.2. EM [IE+] m/z (RI%): 206 [M]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(4-nitrofenil)etanona (132):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2114, 1628. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.97 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 8.28-8.31 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 55.6, 123.9, 127.7, 141.4, 150.1, 183.9. EM [IE+] m/z (RI%): 191 [M]<sup>+</sup> (92), 89 [M-COCHN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3-nitrofenil)etanona (133):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2115, 1628, 1536. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 6.03 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 55.2, 121.6, 126.9, 129.9, 132.4, 137.9, 148.3, 183.4. EM [IE+] m/z (RI%): 191 [M]<sup>+</sup> (70), 89 [M-COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(2-nitrofenil) etanona (134):** IR: (pelicula, cm<sup>-1</sup>) 2111, 1698, 1532. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.58 (s, 1H), 7.44-7.72 (m, 3H), 8.00-8.02 (d, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 56.9, 124.5, 128.1, 128.3, 131.0, 131.9, 133.3, 177.2. EM [IE+] m/z (RI%): 191 [M]<sup>+</sup> (3), 134 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).



**2-Diazo-1-(4-acetilfenil) etanona (135):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2112, 1701, 1624. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 2.64 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.00-8.04 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 24.6, 54.9, 126.8, 128.4, 139.8, 139.9, 177.2. EM [IE+] m/z (RI%): 188 [M]<sup>+</sup> (64), 145 [M-CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(2-naftil)etanona (136):** ). IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2110, 1612.4. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 6.03 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.88 (t, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.23 (d, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.3, 122.9, 126.7, 127.5, 127.7, 128.1, 128.4, 129.2, 132.4, 133.8, 135.3, 186.1. EM [IE+] m/z (RI%): 196 [M]<sup>+</sup> (62), 139 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(2-furanil)etanona (137):** ). IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2110, 1615. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 5.89 (s, 1H), 6.53 (c, 1H), 7.13 (c, 1H), 7.49 (c, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.0, 112.5, 114.4, 145.1, 151.5, 175.4. EM [IE+] m/z (RI%): 137 [M]<sup>+</sup> (17), 95 [M-CHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**2-Diazo-1-(3-piridinil)etanona (138):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2114, 1622. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 6.05 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 54.9, 123.9, 132.0, 134.2, 147.9, 153.0, 182.4. EM [IE+] m/z (RI%): 147 [M]<sup>+</sup> (80), 77 [M-CCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**3-Cloro-1-diazo-2-propanona (139):** <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 3.83 (s, 2H), 5.30 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 40.9, 53.4, 171.23. EM [IE+] m/z (RI%): 118 [M]<sup>+</sup> (2), 43 [M-CHN<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> (100). IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2114, 1625.

**3-Bromo-1-diazo-2-nonadecanona (140):** IR: (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2114, 1625. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 0.85 (t, 3H), 1.25 (m, 26H), 1.87 (m, 2H), 4.17 (t, 1H), 5.68 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 14.0, 22.6, 27.2, 29.3, 29.9, 31.8, 34.9, 52.7, 54.8, 190.0. EM [IE+] m/z (RI%): 387 [M]<sup>+</sup> (7), 359 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (2), 55 [M-CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**1-Diazo-2-octadecanona (141):** IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2108, 1637.  $^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  0.85 (t, 3H), 1.25 (s, 24H), 1.56 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.29 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  14.0, 22.6, 24.9, 29.6, 31.8, 34.0, 51.3, 53.3, 195. EM [IE+] m/z (RI%): 294 [ $\text{M}^+$ ] (5), 84 [ $\text{M}-(\text{CH}_2)_{10}\text{COCHN}_2^+$ ] (100).

**N-(3-Diazo-2-oxopropil)- benzamida (142):** IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3302, 2106, 1716, 1622.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  4.31 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H); EM [IE+] m/z (RI%): 203 [ $\text{M}^+$ ] (36), 105 [ $\text{M}-\text{NHCH}_2\text{COCHN}_2^+$ ] (100).

**2-Diazo-1-[5-(4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1-pirrolizini] etanona (143).** Aceite naranja (48%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2108, 1774;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.85 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (t, 1H), 4.48 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.06 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.92$  Hz), 6.83 (d, 1H,  $J_{4,3} = 3.9$  Hz), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.84$  Hz), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.84$  Hz);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  31.7, 47.4, 47.8, 54.2, 55.3, 102.7, 113.4, 113.7, 124.0, 127.4, 131.0, 131.3, 131.6, 142.0, 162.4, 183.8, 192.3; EM [IE+] m/z (RI%): 309 [ $\text{M}^+$ ] (25), 281 [ $\text{M}-\text{N}_2^+$ ] (10), 240 [ $\text{M} - \text{COCHN}_2^+$ ] (100), 135 [ $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ ] (85).

**Preparación de indolil  $\alpha$ -diazo- $\beta$ - cetoésteres.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución de ácido (1 mmol) en THF recién destilado (10 mL) se enfrió con hielo seco y se hizo reaccionar sucesivamente con cloruro de oxalilo (0.087 mL, 0.127 g, 1 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0.012 g, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a  $-65$  °C bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con diazoacetato de etilo (0.105 mL, 0.114 g, 1 mmol) y trietilamina (0.139 mL, 0.101 g, 1 mmol) manteniendo la temperatura a  $-65$  °C y se agitó por 2 h adicionales, al cabo de las cuales se llevó la reacción a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 8:2).

**Éster etílico del ácido 2-diazo-4-(3-indolil)-3-oxobutyrico (148).** Aceite rojo (50%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3479, 2987, 2154, 1725, 1716; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.31 (c, 2H), 7.09-7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.8, 30.9, 61.5, 71.0, 107.4, 111.2, 118.6, 119.7, 122.2, 123.3, 127.0, 136.0, 177.7, 213.6 ; EM [IE+] m/z (RI%): 271 [M]<sup>+</sup> (5), 243 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 175 [M-COCON<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup> (65), 130 [M-COCON<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calc. 271.0957, enc. 271.0963.

**Éster etílico del ácido 2-diazo-4-(3-indolil)-3-oxopentanoico (149).** Aceite rojo (50%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3480, 2927, 2145, 1720, 1712; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 4.26 (c, 2H), 6.97-7.33 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.9, 20.3, 34.5, 61.9, 71.0, 111.1, 114.1, 118.2, 118.7, 121.4, 121.6, 126.9, 136.0, 177.7, 213.6 ; EM [IE+] m/z (RI%): 285 [M]<sup>+</sup> (2), 284 [M-H]<sup>+</sup> (5), 130 [M-CH<sub>2</sub>COCON<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> cal. 285.1113, enc. 285.1117.

**Obtención del éster etílico del ácido 5-(3-Diazo-2-oxo-propil)-1-metil-2-pirrolcarboxílico. (150).** En un matraz de fondo redondo una disolución de la diazocetona **106** (0.163g, 1mmol) en diclorometano recién destilado (5 mL) se enfrió con hielo y se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo (0.095 mL, 0.108 g, 1 mmol) y trietilamina (0.153mL, 0.11 g, 1.1 mmol), la mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2), obteniéndose un aceite naranja (0.015 g, 6.3%). IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3110, 3126, 2109, 1724, 1637; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.29 (t, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.60 s, 2H), 4.32 (c, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.61(d, 1H); EM [IE+] m/z (RI%): 235 [M]<sup>+</sup> (5), 166 [M - COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Preparación de α-diazo-β- cetoésteres usando reactivos de Grignard.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución de diazocetona (1 mmol) en THF recién destilado (5 mL) se enfrió a -78 °C y se hizo



reaccionar con un disolución etérea 3.0 M de bromuro de metilmagnesio (0.33 mL, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno, y entonces se agregó el electrófilo (1 mmol) manteniendo la temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dejando la mezcla de reacción resultante en agitación por unos 30 minutos adicionales. Posteriormente, se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (15 mL) y el producto se extrajo con éter (3 X 10 mL), la fase orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/acetato de etilo 9:1).

**Éster etílico del ácido 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropiónico (151).** Aceite rojo (79%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2981, 2108, 1713;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.25 (t, 3H), 4.13 (c, 2H), 7.09-7.74 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.3, 61.8, 75.0, 126.5, 126.5, 127.7, 127.7, 135.4, 136.2, 169.4, 183.2; EM [IE+] m/z (RI%): 218 [M] $^+$  (5), 105 [Ph-CO] $^+$  (100).

**Éster isobutilico del ácido 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropiónico (152).** Aceite rojo (98%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2091, 1713;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.96 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 7.09-7.70 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  19.3, 19.3, 27.0, 72.2, 74.6, 126.8, 126.8, 127.8, 127.8, 135.5, 136.1, 169.4, 183.2; EM [IE+] m/z (RI%): 246 [M] $^+$  (5), 105 [Ph-CO] $^+$  (100).

**Éster *tert*-butilico del ácido 2-diazo-3-oxo-3-fenilpropiónico (153).** Aceite rojo (68%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2984, 2110, 1720;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.52 (s, 9H), 7.09-7.70 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  29.1, 29.1, 29.1, 72.9, 75.3, 126.4, 126.4, 127.7, 127.7, 135.2, 136.0, 170.1, 183.1 EM [IE+] m/z (RI%): 246 [M] $^+$  (10), 105 [Ph-CO] $^+$  (100).

**Éster etílico del ácido 2-diazo-3-oxo-5-fenilpentanoico (154).** Aceite rojo (58%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2982, 2089, 1762, 1709;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.33 (t, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.29 (c, 2H), 6.97-7.33 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50

MHz)  $\delta$  14.3, 31.1, 41.5, 63.0, 74.9, 126.5, 126.5, 127.7, 127.7, 135.3, 136.4, 177.8, 212.5; EM [IE+] m/z (RI%): 246 [M]<sup>+</sup> (2), 91 [PhCH<sub>2</sub>, M-CH<sub>2</sub>COCN<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100).

**Éster bencilico del ácido 2-diazo-3-oxo-5-fenilpentanoico (155).** Aceite rojo (45%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3029, 2092, 1716; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  2.99 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.97-7.33 (m, 10H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  31.1, 41.5, 67.1, 75.4, 126.1, 128.4, 128.4, 128.5, 130.4, 130.4, 131.3, 131.3, 135.2, 138.1, 177.1, 213.3; EM [IE+] m/z (RI%): 308 [M]<sup>+</sup> (5), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster isobutilico del ácido 2-diazo-3-oxo-5-fenilpentanoico (156).** Aceite rojo (42%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2963, 2117, 1770; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  0.96 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.97-7.33 (m, 5 H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  19.0, 19.0, 27.0, 31.1, 41.2, 72.2, 74.6, 126.1, 128.4, 128., 130.4, 130.4, 139.0, 177.1, 213.3; EM [IE+] m/z (RI%): 274 [M]<sup>+</sup> (10).

**Éster tert-butílico del ácido 2-diazo-3-oxo-5-fenilpentanoico (157).** Aceite rojo (42%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2951, 2103, 1739; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.51 (s, 9H), 3.66 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 6.97-7.33 (m, 5 H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  29.1, 29.1, 29.1, 31.3, 42.0, 72.9, 75.3, 126.1, 128.4, 128.4, 130.4, 130.4, 139.0, 177.2, 213.3; EM [IE+] m/z (RI%): 274 [M]<sup>+</sup> (8), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster dietílico del ácido 2-diazomalónico (158).** Líquido naranja (81%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2982, 2113, 1708; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.28 (t, 3H), 4.24 (c, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.3, 14.3, 61.8, 61.8, 73.8; EM [IE+] m/z (RI%): 186 [M]<sup>+</sup> (15), 29 [CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster bencilico etílico del ácido 2-diazomalónico (159).** Líquido naranja (81%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3196, 2141, 1690; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.28 (t, 3H), 4.24 (c, 2H); 5.07 (s, 2H); 6.97-7.33 (m, 5 H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.3, 61.8,

67.1, 75.2, 126.1, 128.4, 128.4, 128.5, 130.8, 135.1, 177.1, 178.4; EM [IE+] m/z (RI%): 248 [M]<sup>+</sup> (5), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster isobutilico etílico del ácido 2-diazomalónico (160).** Líquido naranja (73%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2964, 2141, 1713; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.94 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.24 (c, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3, 19.0, 19.0, 27.0, 72.2, 73.7, 74.6, 177.1, 177.9; EM [IE+] m/z (RI%): 214 [M]<sup>+</sup> (5), 73 [CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster *tert*-butílico etílico del ácido 2-diazomalónico (161).** Líquido naranja (63%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2984, 2115, 1721; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 4.24 (c, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3, 29.1, 29.1, 29.1, 72.9, 73.4, 75.3, 177.2, 180.1; EM [IE+] m/z (RI%): 214 [M]<sup>+</sup> (10), 57 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C]<sup>+</sup> (100).

**Éster etílico del ácido 2-diazo-3-(2-metoxietoxi)propiónico (162).** Líquido naranja (44%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2975, 2141, 1713; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.33 (t, 3H), 3.40 (s, 3H); 3.57 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.24 (c, 2H); 4.76 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3, 58.5, 58.7, 68.2, 70.5, 72.8, 171.4; EM [IE+] m/z (RI%): 202 [M]<sup>+</sup> (5), 29 [CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Éster etílico del ácido diazotoluensulfonilacético (163).** Aceite rojo (88%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3051, 2141, 1727, 1595, 1377; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.31 (c, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3, 21.5, 62.2, 75.3, 127.9, 127.9, 128.4, 128.4, 140.2, 147.1, 168.9; EM [IE+] m/z (RI%): 268 [M]<sup>+</sup> (5), 239 [M - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (5), 155 [SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (50), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**3-(5-Benzo[1,3]dioxoil)-2-diazo-3-hidroxi-1-fenil-1-propanona (164).** Sólido amarillo (97%), p.f. 62 °C. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3360, 2909, 2090, 1686; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.06 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.97-7.63 (m, 7H); <sup>13</sup>C

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  65.2, 69.7, 123.8, 123.8, 125.7, 125.7, 126.8, 126.8, 127.8, 127.8, 133.2, 135.4, 136.1, 139.7, 189.7; EM [IE+] m/z (RI%): 296 [M]<sup>+</sup> (5), 268 [M - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 251 [M - N<sub>2</sub>-OH]<sup>+</sup> (5), 151 [M - CN<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100).

**1-Diazo-3-fenil-2-propanona (165).** Se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la obtención de  $\alpha$ -diazocetonas con PPh<sub>3</sub> y NBS utilizando ácido fenilacético como material de partida, obteniendo un aceite de color amarillo (65%). IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2108, 1720. <sup>1</sup>H RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  (ppm) 3.82 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.13-7.47(m 5H); EM [IE+] m/z (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (45), 91[PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100).

**3-Fenil-3,5-dihidro-4-pirazolona (167).** En un matraz de fondo redondo una disolución de 1-diazo-3-fenil-2-propanona **165** (0.160 g, 1 mmol) en THF recién destilado (5 mL) se enfrió a -78 °C y se hizo reaccionar con una disolución etérea 3.0 M de bromuro de metilmagnesio (0.33 mL, 1 mmol), la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno; posteriormente se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (15 mL) y el producto se extrajo con éter (3 X 10 mL). La fase orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto **167** como un aceite rojo muy inestable (0.099 g, 62 %). IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2108, 1732; <sup>1</sup>H RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.13 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  55.0, 68.0, 127.1, 128.7, 128.7, 129.2, 129.2, 134.3, 197.8; EM [IE+] m/z (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (25), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100).

**3-Fenil-4-hidroxi-pirazol (168).** En un matraz de fondo redondo una disolución de 1-diazo-3-fenil-2-propanona **165** (0.160 g, 1 mmol) en THF recién destilado (5 mL) se enfrió a -78 °C y se hizo reaccionar con una disolución etérea 3.0 M de bromuro de metilmagnesio (0.33 mL, 1 mmol), la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, el enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Posteriormente, se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (15 mL); el producto se

extrajo con éter (3 X 10 mL), la fase orgánica se lavó, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2) dio el compuesto **168** como un sólido blanco (0,12 g, 75%), p. f. 165 °C. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3321, 1650. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.10 (s, amplio, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (m, 1 H), 7.29 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (s, amplio, 1H). <sup>13</sup>C RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 126.1, 127.6, 128.1, 128.1, 129.4, 129.4, 138.1, 140.6, 142.9. EM [IE+] m/z (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (30), 143 [M]<sup>+</sup> (50), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Preparación del 3-(1-metil-2-pirrol)acrilonitrilo (169).** En un matraz de fondo redondo se mezcló una disolución de trifenilfosfanilidenacetoneitrilo (7.78 g, 25.8 mmol) en diclorometano (20 mL) con una disolución de 1-metilpirrol-2-carboxaldehído (0.76 g, 6.98 mmol) en tolueno (50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 36 h bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2) dio el compuesto **169** como un aceite incoloro (0.74 g, 80%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2949, 2210, 1615; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.67 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.18 (m, 2H), 6.78 (t, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 37.9, 101.6, 107.1, 108.0, 116.5, 117.4, 117.7, 131.3. EM [IE+] m/z (RI%): 132 [M]<sup>+</sup> (100), 131 [M - H]<sup>+</sup> (40). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> calc. 132.0687, enc. 132.0690.

**Preparación del 3-(1-metil-2-pirrol)propionitrilo (170).** En un matraz de fondo redondo se colocó el acrilonitrilo **169** (0.74 g, 5.6 mmol), se disolvió en metanol (50 mL) y se hidrogenó (760 mm Hg) utilizando paladio sobre carbono (0.08 g) durante 6 h. El catalizador se removió por filtración y el disolvente se evaporó; dando el éster propiónico **170** crudo como un líquido incoloro que puede utilizarse sin purificación adicional, p. eb. 100°C/5 mm. (0.68 g, 90%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2924, 2246, 1494; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.64 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 5.98 m, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.59 (t, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 21.6, 24.8,



37.6, 106.1, 108.0, 116.5, 117.7, 131.3. EM [IE+] m/z (RI%): 134 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M - CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> calc. 135.0922, para 135.0919.

**Preparación de pirrolil β-cetoésteres.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo se adicionaron 4 gotas de bromoacetato de etilo a una suspensión de zinc (0.32 g, 5 mmol) en THF anhidro a reflujo (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la aparición de un color verde en la mezcla de reacción, se adicionó en una porción el pirrolil nitrilo correspondiente (1 mmol) y en seguida se inyectó bromoacetato de etilo (0.43 mL, 0.66 g, 4 mmol) durante 1 h. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 8 h, al término de las cuales se enfrió a 0 °C y se trató con un disolución al 10 % de ácido clorhídrico (1 mL) por 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con un disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 X 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2).

**Éster etílico del ácido 4-(1-Metil-2-pirrolil)-3-oxo-butírico (171).** Aceite incoloro (63%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2985, 1732, 1316; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.26 (t, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.18 (c, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.60 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.0, 40.5, 49.2, 59.0, 106.5, 107.1, 122.1, 131.2, 171.1, 194.8; EM [IE+] m/z (RI%): 209 [M]<sup>+</sup> (20), 94 [M - COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calc. 209.1052, enc. 209.1056.

**Éster etílico del ácido 5-(1-metil-2-pirrolil)-3-oxo-pentanoico (172).** Aceite incoloro (58%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2940, 1728; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.21 (c, 2H), 5.93 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.52 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.2, 15.3, 33.8, 37.6, 49.4, 59.4, 106.2, 107.0, 121.9, 131.0, 171.0, 194.0; EM [IE+] m/z (RI%): 223 [M]<sup>+</sup> (5), 180 [M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (50), 94 [M - COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> calc. 223.1208, enc. 223.1210.

**Preparación de pirrolil  $\alpha$ -dialo- $\beta$ - cetoésteres por reacción de transferencia de grupo dialo.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución de  $\beta$ -cetoéster (1 mmol) en diclorometano recién destilado (5 mL) se enfrió con hielo y se hizo reaccionar sucesivamente con trietilamina (0.27 mL, 0.20 g, 2 mmol) y azida de *p*-toluensulfonilo (0.197 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche; el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo sólido se trituró con éter (20 mL), la mezcla junto con el residuo insoluble se lavó con una disolución de hidróxido de sodio al 20% (3 X 20 mL). La fase etérea se secó sobre sulfato de sodio, posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2).

**Éster etílico del ácido 2-dialo-4-(1-metil-2-pirrolil)-3-oxo-butírico (173).** Aceite rojo (52%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2987, 2139, 1725; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.26 (t, 3H), 2.42 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.24 (c, 2H), 5.79 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.62 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.2, 40.5, 59.6, 72.0, 106.4, 107.0, 122.0, 131.1, 171.2, 205.0. EM [IE<sup>+</sup>] m/z (RI%): 235 [M]<sup>+</sup> (5), 94 [M-COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calc. 235.0957, enc. 235.0954.

**Éster etílico del ácido 2-dialo-5-(1-metil-2-pirrolil)-3-oxo-pentanoico (174).** Aceite rojo (65%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2939, 2138, 1715; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.25 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.20 (c, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.51 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.3, 19.5, 33.7, 59.4, 71.1, 106.2, 107.0, 121.9, 131.0, 171.0, 204.0; EM [IE<sup>+</sup>] m/z (RI%): 249 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M-CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calc 249.1113, enc. 249.1119.

**Ciclación de diazocetonas a temperatura ambiente.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución de diazocetona (1 mmol) en diclorometano recién destilado (5 mL) se hizo reaccionar con acetato de rodio (2 mg) y se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.

Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2).

**1-Metil-4,6-dihidrociclopenta[b]-5-pirrolona (175).** Aceite incoloro (60%). IR (película, cm<sup>-1</sup>) 2925, 2854, 1738; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (d, 1H, J<sub>4,5</sub>= 2.7 Hz), 6.56 (d, 1H, J<sub>5,4</sub>= 2.76 Hz); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 37.9, 40.8, 40.9, 108.6, 119.3, 122.9, 131.2, 215.2; EM [IE+] m/z (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (40), 134 [M-H]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO calc. 135.0684, enc. 135.0686.

**1-Bencil-4,6-dihidrociclopenta[b]-5-pirrolona (176).** Aceite incoloro (55%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2956, 2927, 1724; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.50 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.10 (d, 1H, J<sub>4,5</sub>= 2.74 Hz), 6.65 (d, 1H, J<sub>5,4</sub>= 2.72 Hz), 7.0-7.3 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 32.5, 40.7, 52.2, 109.5, 119.5, 122.8, 126.4, 127.1, 127.8, 128.6, 128.8, 131.0, 137.3, 215.4; EM [IE+] m/z (RI%): 211 [M]<sup>+</sup> (5), 210 [M-H]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO calc. 211.0997, enc. 211.0999.

**3,4-dihidrociclopenta[b]-2-indolona (177)** Sólido blanco (70%) p.f. 145°C. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3477, 2916, 1753; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.49 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 39.2, 39.3, 111.1, 111.6, 118.8, 120.2, 121.9, 136.0, 136.0, 138.8, 214.2; EM [IE+] m/z (RI%): 171 [M]<sup>+</sup> (20), 143 [M - CO]<sup>+</sup> (30), 130 [M - CHCO]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO calc. 171.0684, enc. 171.0697.

**Ciclación de la 1-Diazo-4-(3-indolil)-2-butanona (112).** En un matraz de fondo redondo una disolución de la diazocetona **112** (0.213 g, 1 mmol) en 1,2-dicloroetano recién destilado (5 mL) se hizo reaccionar con acetato de rodio (2 mg) y se agitó por 3 h a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2), obteniéndose la 1,3,4,9-tetrahidro-2-carbazolona (**178**) como un sólido blanco (82 %). p.f. 150°C. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3481, 2957, 1732; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ



2.74 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20.6, 29.7, 34.7, 111.1, 114.9, 118.6, 119.2, 121.3, 122.0, 130.8, 136.2, 218.0; EM [IE+] m/z (RI%): 185 [M]<sup>+</sup> (5), 130 [M - CHCH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO calc. 185.0841, enc. 185.0845.

**Ciclación de la 1-diazo-4-(2-pirrolil)-2-butanona (119).** Se realizó de manera similar al procedimiento descrito para la ciclación de diazocetonas a temperatura ambiente, obteniéndose dos productos principales:

**1,4,6,7-Tetrahidro-5-indolona (181).** Sólido blanco (30%) p.f. 137°C. IR (película, cm<sup>-1</sup>) 3476, 2920, 1711;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.68 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 5.98 (d, 1H, J<sub>4-5</sub> = 2.7 Hz), 6.68 (d, 1H, J<sub>5-4</sub> = 2.76 Hz), 8.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  22.2, 38.3, 39.0, 107.4, 114.2, 117.7, 124.7, 210.7; EM [IE+] m/z (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (100), 134 [M-H]<sup>+</sup> (10). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO calc. 136.0762 enc. 136.0751.

**7,8-Dihydro-6-indolizinona (182).** Aceite incoloro (15%). IR (película, cm<sup>-1</sup>) 2958, 1724;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.70 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.98 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.58 (d, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20.8, 38.1, 54.8, 104.7, 108.9, 118.8, 128.0, 205.9; EM [IE+] m/z (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (40), 134 [M-H]<sup>+</sup> (75), 80 [M-CH<sub>2</sub>COCH]<sup>+</sup> (100). EM-AR (FAB<sup>+</sup>): para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O calc. 136.0762, enc. 136.0774.

**Reacción de la 3-diazo-1-(3-indolil)-1,2-propanodiona (105) con acetato de rodio (II).** Se realizó de manera similar al procedimiento descrito para la ciclación de diazocetonas a temperatura ambiente, obteniéndose como producto principal de la reacción el 3-acetilindol (189) como un sólido blanco (70%). m. p. 189-190 °C. IR ( $\text{CHCl}_3$ , cm<sup>-1</sup>). 3463, 1649.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.48 (s, 3H), 7.19 (m, 4H), 7.99 (m, 1H), 9.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  26.8, 111.5, 116.7, 121.2, 121.3, 122.3, 125.0, 132.7, 136.4, 192.3; EM [IE+] m/z (%): 159 [M]<sup>+</sup> (50), 144 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100).

**Reacción de la 2-diazo-1-[5-(4-metoxibenzoil)-2,3-dihidro-1-pirrolizini] etanona (143) con acetato de rodio (II).** Se realizó de manera similar al procedimiento descrito para la ciclación de diazocetonas a temperatura ambiente, obteniéndose como producto principal de la reacción la 2-(4-metoxibenzoil)-4,5,5a-7-tetrahidrociclopenta[gh]-6-pyrrolizina (193) como un sólido blanco (45 %) p.f. 182°C. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1779, 1701; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.13 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.72 (t, 2H), 6.74 (s, 1H, J= 4.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J= 8.8 Hz); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 38.9, 44.3, 55.4, 106.4, 113.7, 113.7, 123.6, 128.7, 130.6, 131.3, 131.8, 136.6, 163.2, 184.6, 191.2; EM [IE<sup>+</sup>] m/z (RI%): 256 [M]<sup>+</sup> (10), 135 [CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO]<sup>+</sup> (100).

**Ciclación de pirrolil e indolil α-diazo-β- cetoésteres.** Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo una disolución del diazocetoéster (1 mmol) en 1,2-dicloroetano recién destilado (5 mL) se hizo reaccionar con acetato de rodio (2 mg) y se agitó por 3 h a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo 8:2).

**Éster etílico del ácido 1-metil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]-4-pirrolcarboxílico (197).** Aceite incoloro (54 %). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2986, 1731; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.29 (t, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.12 (c, 2H), 4.16 (s, 1H) 5.92 (d, 1H), 6.70 (d, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 40.8, 40.9, 60.1, 60.6, 108.4, 119.0, 122.9, 133.3, 171.0, 215.0; EM [IE<sup>+</sup>] m/z (RI%): 207 [M]<sup>+</sup> (5), 134 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (40), 29 [CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> calc. 207.0895, enc. 207.0897.

**Éster etílico del ácido 1-metil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-4-indolcarboxílico (198).** Aceite incoloro (57%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2929, 1726; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.11 (c, 2H), 4.16 (s, 1H) 6.05 (d, 1H), 6.55 (d, 1H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 22.1, 38.2, 40.8,

60.1, 60.5, 108.3, 118.9, 122.8, 133.1, 171.0, 210.2; EM [IE+] m/z (RI%): 221 [M]<sup>+</sup> (10), 149 [M - C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (65), 148 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calc. 221.1052, enc. 221.1057.

**Éster etílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]-3-indolcarboxílico(199).** Sólido blanco (55 %). p.f. 145-147 °C. (éter-hexano). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3479, 2987, 1725, 1716; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.31 (c, 2H), 4.73 (s, 1H), 7.09-7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.8, 30.9, 61.5, 63.6, 107.4, 111.2, 118.6, 119.7, 122.2, 123.3, 127.0, 136.0, 177.7, 213.6 ; EM [IE+] m/z (RI%): 243 [M]<sup>+</sup> (2), 242 [M-H]<sup>+</sup> (5), 130 [M-COCCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> calc. 243.0895, enc. 243.0896.

**Éster etílico del ácido 2-oxo-2,3,4,9-tetrahydrocarbazolcarboxílico (200).** Sólido blanco (52%). p.f. 156°C (éter-hexano). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3480, 2929., 1721, 1711; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.22 (c, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.99-7.35 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.0, 20.3, 34.5, 61.9, 68.0, 111.1, 114.5, 118.5, 119.3, 121.4, 122.0, 127.0, 136.2, 178.9, 213.0 ; EM [IE+] m/z (RI%): 257 [M]<sup>+</sup> (5), 130 [M-CH<sub>2</sub>COCCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). EM-AR (IE<sup>+</sup>): para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calc. 257.1052, enc. 257.1057.

## REFERENCIAS

- 1.- Doyle, M. P., Mc Kervy, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic synthesis with diazocompounds: from cyclopropanes to ylides*, John Wiley & Sons: New York, 1998.
- 2.-Zaragoza Dörwald, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1999, pp. 171-232.
- 3.-Ye, T.; Mc Kervy, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
- 4.-Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
- 5.-Silberrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, *89*, 179.
- 6.-(a) Curtius, T. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230. (b) Womack, E. B., Nelson, A. B. *Org. Synth. Coll. Vol.* **3**, 1955, 992. (c) Searle, N. E. *Org. Synth. Coll. Vol.* **4**, 1963, 424.
- 7.-Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23.
- 8.- (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 733. (b) Hendrickson, J. B., Wolf, W. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610.
- 9.-Nozaki, H.; Moriuti, S.; Yamabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 59.
- 10.-(a) Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1465. (b) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J., Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233. (c) Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A.J.; Teyssie, P. *Synthesis*, **1976**, 600.
- 11.-. Drago, R. S.; Long, J. R.; Cosmono, R. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2196.
- 12.-Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniut, N.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.
- 13.-Doyle, M. P.; Colsmann, M. R. R.; Chinn, M. S. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3684.
- 14.-Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
- 15.-Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162.
- 16.-Pirrung, M. C.; Liu, H.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1014.
- 17.-Qu, Z.; Shi, W.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8139.

- 18.-Sheehan, S. M.; Padwa, A.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 949.
- 19.-Smith, A. B.; Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2407.
- 20.- Acerca de la transposición de Wolff, se sugiere revisar las siguientes compilaciones: (a) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193. (b) Meier, H.; Zeller, K. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1975**, *14*, 32. (c) Weygand, F. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 535.
- 21.- (a) Mehta, G.; Muthusamy, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9477. (b) Padwa, A.; Weingarten, D. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223. (c) Padwa, A.; Krumpal, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5453.
- 22.- (a) Hodgson, D. M.; Pierard, F. Y. T. M.; Stuppel, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *50*. (b) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.
- 23.- (a) Büchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2371. (b) Büchner, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, *29*, 106.
- 24.- (a) Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 765. (b) Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssie, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 873.
- 25.-McKervey, M. A.; Russell, D. N.; Twohig, M. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 491.
- 26.- Treibs, W.; Quarg, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 38.
- 27.- (a) Constantino, A.; Linstumelle, G.; Julia, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 907. (b) Ledon, H.; Cannic, G.; Linstumelle, G.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3971.
- 28.- Scott, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 882.
- 29.- (a) Vogel, E.; Reel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4388. (b) Vogel, E.; Vogel, A.; Kübbeler, H. K.; Sturm, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1970**, *9*, 514.
- 30.- (a) Sudrik, S. G.; Nanjundiah, B. S.; Sonawane, H. R. *Indian J. Chem.* **1997**, *36B*, 1103. (b) Sonawane, H. R.; Nanjundiah, B. S.; Sudrik, S. G. *Indian J. Chem.* **1992**, *31B*, 606.
- 31.- Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. N.; Tuladhar, S. M.; Twohig, M. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1990**, 1047.
- 32.- Duddeck, H.; Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Twohig, F. M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1586.

- 33.- Pusino, A.; Saba, A., Rosnati, V. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4319.
- 34.- (a) Hrytsak, M.; Etkin, N.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5679. (b) Hrytsak, M.; Durst, T. *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1150. (c) Babu, S. D.; Hrytsak, M.; Durst, T. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1071. (d) Etkin, N.; Babu, S. D.; Fooks, C. J.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1093.
- 35.- Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Pho, H. Q.; Mahapatro, S. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1017.
- 36.- Miah, S.; Slawim, A. M. Z.; Moody, C.; Sheehan, S. M.; Marino, J. P.; Semones, M. A.; Padwa, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2489.
- 37.- Novak, J.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 1126.
- 38.- (a) Wenkert, E.; Guo, M.; Lavilla, R.; Porter, B.; Ramachandran, K.; Sheu, J. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6203. (b) Shieh, P. C.; Ong, C. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7303.
- 39.- Wenkert, E.; Guo, M.; Pizzo, F.; Ramachandran, K. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1429.
- 40.- (a) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5036. (b) Padwa, A.; Wisnieff, T. J.; Walsh, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 299.
- 41.- Nwaji, M. N.; Onyiriuka, O. S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 2255.
- 42.-Wenkert, E., Decorzant, R.; Näf, F. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 756.
- 43.-Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O.; Guan, Y.; Wenkert, E. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 755.
- 44.- (a) Wang, Y.; Zhu, S., Zhu, G.; Huang, Q. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7337. (b) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774. (c) Davies, H. M. L.; Clark, D. M.; Smith, H. D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5659. (d) ) Davies, H. M. L.; Smith, H. D.; Korkor, O. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1853.
- 45.- Davies, H. M. L.; Calvo, R. L.; Towsen, R. J.; Ren, P.; Churchill, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4261.
- 46.- Steinkopf, W.; Augenstadt-Janssen, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1922**, *428*, 154.
- 47.- Novak, J.; Ratusky, J.; Snerberk, V.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, *22*, 1836.
- 48.- Gillespie, R. J.; Porter, A. E. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2624.



- 49.- Tramer, G. K.; Capretta, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15499.
- 50.- (a) Frampton, C. S.; Pole, D. L.; Yong, K.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5081. (b) Yong, K.; Salim, M.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9828.
- 51.- Storflor, H.; Skramstad, J.; Nordenson, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 208.
- 52.- Nenitzescu, C. D.; Solomonica, E. *Chem. Ber.* **1931**, *64*, 1924.
- 53.- Sohl, W. E.; Shriner, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3828.
- 54.- Rapoport, H.; Jorgensen, E. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 664.
- 55.- Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *17*, 245.
- 56.- (a) Maryanoff, B. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 177. (b) Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4410. (c) Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3000.
- 57.- Tammy, J. R.; Grossman, J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6495.
- 58.- Biellmann, J. F.; Goeldner, M. P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2957.
- 59.- Muthusamy, S.; Gunanathan, C. *Synlett* **2002**, 1783.
- 60.- (a) Davies, H. M. L.; Saikali, E.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696. (b) Davies, H. M. L., Young, W. B.; Smith, H. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4653.
- 61.- Kende, A. S.; Smalley, T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431.
- 62.- Davies, H. M. L.; Matasi, J. J., Ahmed, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2305.
- 63.- Jackson, R. W.; Manske, R. H. *Can. J. Res. B* **1935**, *13*, 170.
- 64.- Franceschetti, L.; Gazon-Aburbeh, A., Mahmoud, M. R.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3185.
- 65.- Gibe, R., Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247.
- 66.- Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Babu, S. A.; Suresh, E.; Dastidar, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2002**, 824.
- 67.- Hatsumoto, M.; Watanabe, N.; Kobayashi, H. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1479.
- 68.- Galeazzi, E.; Guzman, A.; Pinedo, A.; Saldaña, A.; Torre, D.; Muchowski, J.M. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 454.

- 69.- Jefford, C. W.; Johncock, W. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2666.
- 70.- (a) Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2048.  
(b) Jefford, C. W.; Zaslona, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6035.
- 71.- Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1749.
- 72.- (a) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *39*, 3119. (b) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3513.
- 73.- Müller, P.; Polleux, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 317.
- 74.- (a) Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 386. (b) Scott, L. T.; Sumpter, C. A. *Org. Synth. Coll. Vol. VIII* **1993**, 196.
- 75.- Shaw, K. N. F.; McMillan, A.; Gudmunson, A. G.; Armstrong, M. D. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1171.
- 76.- Heaney, B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 499.
- 77.- Carpio, H.; Galeazzi, E.; Greenhouse, R.; Guzmán, A.; Velarde, E.; Antonio, Y.; León, A.; Pérez, V.; Salas, R.; Valdés, P.; Ackrell, J.; Cho, D.; Gallegra, P.; Halpern, O.; Koehler, R.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M.; Prince, A.; Tegg, D.; Thurber T. G., Van Horn A. R.; Wren, D. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2295.
- 78.- (a) Herz, W.; Dittmer, K.; Cristol, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1698. (b) Herz, W.; Rogers, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4921. (c) Herz, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 483.
- 79.- Boetman, R. J.; Whitlock, H. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3050.
- 80.- Engel, C. R.; Just, G. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1515.
- 81.- Bates, H. A.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1259.
- 82.- Volz, H.; Draese, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4917.
- 83.- Muchowski, J. M.; Unger, S. H.; Ackrell, J.; Cheung, P.; Cooper, G. F.; Cook, J.; Gallegra, P.; Halpern, O.; Koehler, R.; Kluge, A. F.; Van Horn, A. R.; Antonio, Y.; Carpio, H.; Franco, F.; Galeazzi, E.; García, I.; Greenhouse, R.; Guzmán, A.; Iriarte, J.; León, A.; Peña, A.; Pérez, V.; Valdez, D.; Ackerman, N.; Ballaro, S. A.; Murthy, D. V. K.; Rovito, J. R.; Tomolonis, A. J.; Young, J. M.; Rooks, W. H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1037.
- 84.- (a) Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc (C)* **1970**, 971. (b) Penke, B.; Czombos, J.; Balaspiri, J. P.; Kovacs, K. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1057.



- 85.-Nicolau, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; Choi, H.S.; Fong, K.C.; He, Y.; Yoon, W. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 883.
- 86.- (a) Barstow, L.E.; Hruby, V.J.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1305. (b) Froyen, P. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 959. (c) Froyen, P.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5359.
- 87.- (a) Ramaiah, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4991. (b) Caputo, R.; Corrado, E.; Ferreri, C.; Palumbo, G. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1081. (c) Hashimoto, S.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2227. (d) Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, *91*, 145.
- 88.- Castro, B.; Dormay, J. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3034.
- 89.- (a) Froyen, P.; *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1995**, *102*, 253. (b) Bestmann, H.J.; Mott, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 693, 132. (c) Lee, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3440.
- 90.- Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, *89*, 57.
- 91.- Yamada, S. I.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3595.
- 92.- Arndt, F.; Amende, J.; *Chem. Ber.* **1928** *61*, 1122.
- 93.- Wilds, A. L.; Meader, R. L. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 763.
- 94.- Hormann, W. D.; Fahr, E.; *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 663, 1.
- 95.- Boyland, E.; Gorrod, J. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2209.
- 96.- Thomas, C. W.; Leveson, L. L. *Int. J. Chem. Kinetics* **1983**, *15*, 25.
- 97.- Deville, J.P.; Behar, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403.
- 98.- Pfeiffer, P.; Enders; E. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 247.
- 99.- Fukushima, K.; Ibata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3469.
- 100.- Birkofer, L. *Chem. Ber.* **1947**, *80*, 83.
- 101.- Eistert, B. *Angew. Chem.* **1949**, *61*, 185.
- 102.- Nerdel, F.; Pawlowski, K. H. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 215.
- 103.- Arndt, F.; Eistert, B.; Partele, W. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 1364.
- 104.- Ihmels, H.; Maggini, M.; Prato, M.; Scorrano, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6215.

- 105.- Sunko, D. E.; Prostenik, M. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1523.
- 106.- Kartsev, V.G.; Sipyagin, A.M. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, 565, *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 168206r.
- 107.- Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1975**, *14*, 801.
- 108.- Coulson, E. A.; *J. Chem. Soc.* **1934**, 136, 1406.
- 109.- Hodgson, D. M.; Glen, R.; Grant, G. H.; Redgrave, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 581, y referencias citadas.
- 110.- Padwa, A.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 227.
- 111.- (a) Bestmann, H. J.; Kolm, H. *Chem Ber.* **1963**, *96*, 1948. (b) Staudinger H.; Becker, J.; Hirzel, H. *Chem Ber.* **1916**, *49*, 1978. (c) Looker, J. H.; Thatcher, D. N. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 403. (d) Marino, J. P.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 849.
- 112.- Weygand, F.; Schwenke, W.; Bestmann, H. J. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 506.
- 113.- Wenkert, E.; McPherson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084.
- 114.- Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285.
- 115.- (a) Jiang, N.; Qu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2989. (b) Ye, T.; McKervey, M. A. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8007. (c) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6525. (d) Schollkopf, U.; Frasnelli, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1970**, *9*, 301. (e) Aggarwal, V. K.; Sheldon, C. G.; Macdonald G. J.; Martin, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10300.
- 116.- (a) Regitz, M.; Liedhegener, A.; Eckstein, U.; Martin, M.; Anschutz, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 207. (b) Schollkopf, U. Rieber, N.; *Chem Ber.* **1969**, *102*, 488.
- 117.- (a) Demaree, P.; Doria, M. C.; Muchowski, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1295. (b) Demaree, P.; Doria, M. C.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 243.
- 118.- (a) Sarabia, F.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8801. (b) Moody, C. J.; Morfitt, C. N. *Synthesis* **1998**, 1039.
- 119.- Schollkopf, U.; Banhidai, B.; Frasnelli, H.; Meyer, R.; Beckhaus, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1767.
- 120.- Zeller, K. P.; Meier, H.; Muller, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *749*, 178.

- 121.- Rosenberg, M.; Yates, P.; Hendrickson, J. B.; Wolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2285.
- 122.- Koskinen, A. M. P.; Muñoz, L. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 652.
- 123.- Regitz, M.; Bartz, W. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1477.
- 124.- McKervey, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2509.
- Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 457, 278.
- 125.- (a) Chen, X.; Schenler, S. W.; *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3727. (b) Yates, P.; Mayfield, R. J.; *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 145. (c) Crain, P. F.; McCloskey, J. A.; Lewis, A. F.; Schram, K. H.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 843. (d) Bertho, A.; Nussel, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 457, 278.
- 126.- Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833.
- 127.- Tamiaki, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10677.
- 128.- Capretta, A.; Salim, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8063.
- 129.- Taber, D. F.; Ruckle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7686-7693.
- 130.- Lee, Y. R.; Suk, J. Y.; Kim, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8219-8221.
- 131.- Maguire, A. R.; Kelleher, P. G.; Lawrence, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3819-3852.
- 132.- Nakano, H.; Iyata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 238-244.
- 133.- Noyce, D. S.; Matesich, M. A. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3243.
- 134.- Swain, C. G.; Bader, R. F. W.; Esteve, R. M.; Griffin, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1951.
- 135.- Ferris, J. P.; Miller, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3522.
- 136.- Pedersen, K. J. *Acta Chem. Scand.* **1961**, 15, 1718.
- 137.- Meier, H.; Wengenroth, H.; Lauer, W.; Krause, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5253.
- 138.- Zaragoza, F. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8829.
- 139.- Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1508.

*Organic-chemical synthesis has always fascinated chemists and will not lose its importance in the future. It is a truism that all chemists –and others too– are dependent on the synthesis of those compounds with which they want to work. As a result , organic-chemical synthesis today is more than ever before the cutting edge of organic chemistry, biology, biochemistry, medicine, physics, and material science. Synthesis is also the basis of the chemical industry. For the passionate synthetic chemist, however, synthesis is much more than just a method for obtaining compounds; it is the expression of his creativity, intelligence, ability and also his perseverance.*

Tietze, Lutz F.; Beifuss, Uwe, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1993**, 32, 131.

# **ANEXOS**

# Rhodium(II) catalyzed intramolecular insertion of carbenoids derived from 2-pyrrolyl and 3-indolyl $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters and $\alpha$ -diazoketones

Erick Cuevas-Yañez,<sup>a,\*</sup> Joseph M. Muchowski<sup>b</sup> and Raymundo Cruz-Almanza<sup>a,†</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química, UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México, DF, Mexico

<sup>b</sup>Department of Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA

Received 24 July 2003; revised 8 December 2003; accepted 8 December 2003

**Abstract**— $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketoesters and  $\alpha$ -diazoketones derived from 2-pyrrolylacetic, 2-pyrrolylpropionic, 3-indolylacetic and 3-indolylpropionic acids afforded carbenoid derived cyclization products on treatment with catalytic rhodium(II) acetate.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The first intramolecular carbenoid insertions at C-2 of pyrroles were described by Muchowski, et al.<sup>1</sup> and shortly thereafter by Jefford and coworkers.<sup>2</sup> The Jefford group extensively studied the Rh(II) catalyzed process using  $\alpha$ -diazoketones as the carbenoid precursors, demonstrated that it was high yielding process and utilized it to synthesize several naturally occurring indolizine derivatives.<sup>3</sup>

In connection with other projects, we some time ago initiated studies on the insertion of  $\alpha$ -keto carbenoids into the C-3H of pyrroles, no examples of which were then known, as well as into the C-2H of indoles. A recent publication of Capretta and Salim,<sup>4</sup> which describes examples of both processes, causes us to disclose our results in this area.

The pyrrolyl  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters **6** and **7** were generated (ca. 65%) by a diazo transfer reaction on the  $\beta$ -ketoesters **4** and **5** with *p*-toluenesulfonylazide.<sup>5</sup> These  $\beta$ -ketoesters were obtained when the nitriles **2**<sup>6</sup> and **3** were reacted with excess ethyl bromoacetate and zinc.<sup>7</sup> The pyrrolepropionitrile **3** was obtained by catalytic hydrogenation of the acrylonitrile **1**, which in turn was prepared from 1-methylpyrrole-2-aldehyde and triphenylphosphanylidene acetonitrile.<sup>8</sup>

The  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters **6** and **7** were unaffected by catalytic rhodium(II) acetate in dichloromethane, even at reflux temperature. Conversion of these compounds into the expected bicyclic ketones **8** and **9** did occur, however (ca. 50% yields), in 1,2-dichloroethane at reflux temperature (bp 72 °C in Mexico City). It is not clear what factors control the rate of these reactions given that related  $\beta$ -ketoester carbenoid insertions into aromatic CH bonds are reported to require 1,2-dichloroethane at reflux temperature,<sup>9</sup> whereas others take place at room temperature.<sup>10</sup> It is noteworthy that the cyclization of the carbenoids derived from indoles **10** and **11** also require 1,2-dichloroethane at reflux temperature (see below) (Scheme 1).

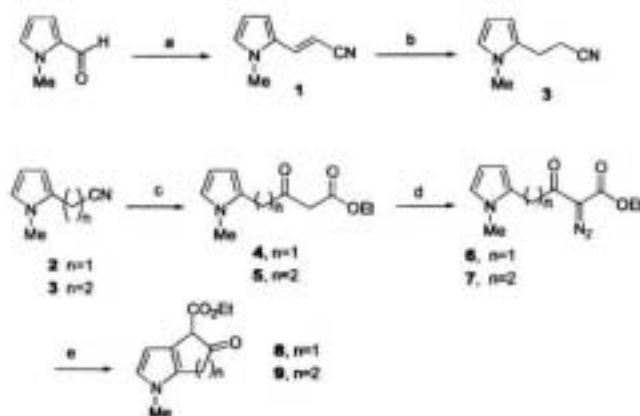
The indolyl  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters **10** and **11** were obtained (ca. 50%) from the acid chlorides of indole-3-acetic and indole-3-propionic acids (oxalyl chloride/−65 °C) and ethyl diazoacetate containing an equivalent of triethylamine using a modification of a procedure described by Bestmann and Kolm.<sup>11</sup> Rhodium(II) catalyzed decomposition of the diazo compounds **10** and **11** (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl/reflux) generated the anticipated tricyclic ketones **12** (55%) and **13** (52%) as the major products in each case (Scheme 2).

Additionally, some  $\alpha$ -diazoketones derived from 2-pyrrolylacetic, 2-pyrrolylpropionic, 3-indolylacetic and 3-indolylpropionic acids were explored. The pyrrole-2-alkanoic acids **17**, **18** and **20** used in this study were prepared by adaptations of literature methodology. Thus, the pyrrole-2-acetic acids **17** and **18** were obtained by alkaline hydrolysis<sup>12</sup> of the nitriles **2** and **16**, which in turn were derived from the ammonium salts of the Mannich bases **14** and **15** and sodium cyanide.<sup>6</sup> Pyrrole-2-propionic acid **20** was obtained by catalytic reduction and subsequent hydrolysis of the acrylate derivative **19**, which was prepared

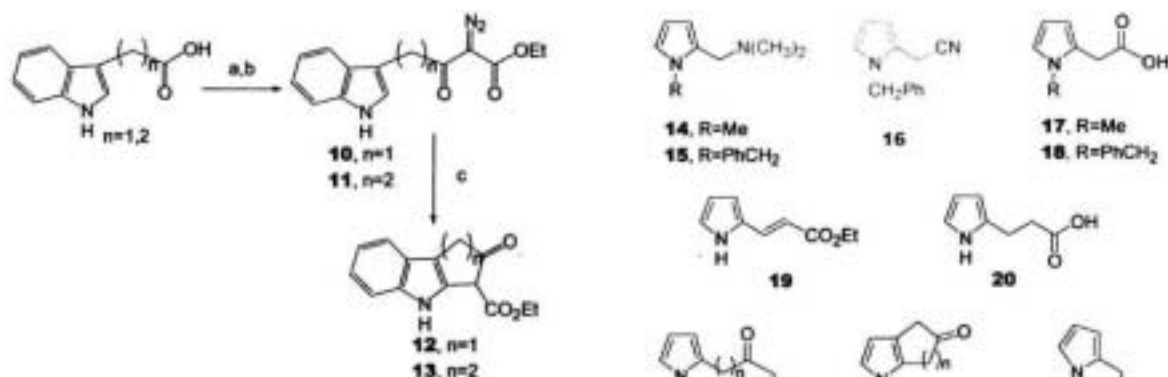
**Keywords:** Rhodium carbenoids;  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters;  $\alpha$ -diazoketones; Insertion pyrrol, indol.

\* Corresponding author. Tel.: +52-56-224408; fax: +52-56-162217; e-mail address: [erick.cuevas@correo.unam.mx](mailto:erick.cuevas@correo.unam.mx)

† Deceased on October, 2003.



**Scheme 1.** Reagents and conditions: (a)  $\text{Ph}_3\text{PCHCN}$ , toluene/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 36 h; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, RT, 6 h; (c)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , Zn, THF, reflux, 8 h; (d)  $\text{TsN}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 12 h; (e)  $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , reflux, 3 h.



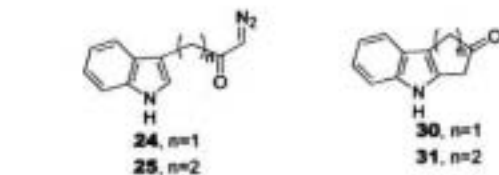
**Scheme 2.** Reagents and conditions: (a) oxalyl chloride, DMAP, THF,  $-65^\circ\text{C}$ , 30 min; (b) ethyl diazoacetate,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-65^\circ\text{C}$  for 30 min and 12 h at RT; (c)  $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , reflux, 3 h.

from pyrrole-2-aldehyde and the mono ethyl ester of malonic acid.<sup>13</sup>

The pyrrolyl diazoketones **21**–**23** were prepared (60–85%) by addition of excess ethereal diazomethane at  $0^\circ\text{C}$  to an ethereal solution of the mixed ethyl carbonic–carboxylic anhydrides generated in situ at  $0^\circ\text{C}$ . Exposure of the diazo compounds **21** and **22** to catalytic amounts of rhodium(II) acetate in dichloromethane solution at room temperature afforded the expected bicyclic ketones **26** and **27** respectively, as the only isolable products in 55–60% yields.

However, the  $\alpha$ -diazobutanone **23** gave a mixture of ketones **28** (30% yield) and **29** (15% yield) derived from intramolecular insertion into the C-3H and N–H bonds of the pyrrole ring. This product ratio was independent of both the reaction temperature and the catalyst concentration. On the other hand, Capretta and Salim<sup>4</sup> report a 2.7:1 ratio of N–H to C-3H insertion for both the  $\alpha$ -diazopropanone **23** ( $n=1$ ) and the corresponding indole analog. Although the formation of both **28** and **29** was expected, the preferential formation of the CH insertion product **28**, was not. We are currently carrying out mechanistic studies on these seemingly counterintuitive results.

The indolyl diazoketones **24**<sup>14</sup> and **25** were prepared (70–



85%) from the commercially available carboxylic acids in a manner identical to that used for the synthesis of the 2-pyrrolyl analogs **21**–**23**. Rhodium(II) catalyzed decomposition of the diazo compound **24** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{RT}$ ) and **25** ( $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\text{reflux}$ ) generated the anticipated tricyclic ketones **30** (70%) and **31** (82%) as the major products in each case.

In summary, this report shows that appropriately constituted 2-pyrrolyl and 3-indolyl- $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters and  $\alpha$ -diazo alkanones are efficiently converted into bicyclic and tricyclic 5- and 6-membered ketones. These last results display alternative synthesis methodologies to obtain diverse pyrrolyl and indolyl diazo compounds, which complement and extend the results of Capretta and Salim.<sup>4</sup> In addition, all the cyclic ketones described herein



are useful points of departure enroute to certain natural products, and the cyclic  $\beta$ -ketoesters are particularly interesting in this regard because of the facility which further regiospecific chemical elaborations can be effected.

## 2. Experimental

### 2.1. General

The starting materials were purchased from Aldrich Chemical Co. and were used without further purification. The *N*-alkylated pyrroles were prepared according to the literature.<sup>13</sup> Solvents were distilled before use; ether and tetrahydrofuran (THF) were dried over sodium using benzophenone as indicator. Diazomethane was prepared from *N*-methyl-*N*-nitroso-*p*-toluenesulfonamide (Diazald®) using a minimum amount of water and ethanol as cosolvent, and dried over KOH pellets before use. Silica gel (230–400 mesh) and neutral alumina were purchased from Merck. Silica plates of 0.20 mm thickness were used for thin layer chromatography. Melting points were determined with a Fisher–Johns melting point apparatus and they are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded using a Varian Gemini 200, the chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm relative to TMS as internal standard (0.00). For analytical purposes the mass spectra were recorded on a JEOL JMS-5X 10217 in the EI mode, 70 eV, 200 °C via direct inlet probe. Only the molecular and parent ions (*m/z*) are reported. IR spectra were recorded on a Nicolet Magna 55-X FT instrument.

**2.1.1. Preparation of 3-(1-methylpyrrol-2-yl)propionitrile (3).** A solution of triphenylphosphanylidene acetonitrile<sup>8</sup> (7.78 g, 25.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added to a solution of 1-methylpyrrole-2-aldehyde<sup>16</sup> (0.76 g, 6.98 mmol) in toluene (50 mL). The resulting mixture was refluxed under a nitrogen atmosphere for 36 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. Purification by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2) afforded the pyrrole acrylonitrile **1** (0.74 g, 80%) as a colorless oil. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2949, 2210, 1615; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  3.67 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.18 (m, 2H), 6.78 (t, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  37.9, 101.6, 107.1, 108.0, 116.5, 117.4, 117.7, 131.3. MS [EI+] *m/z* (RI%): 132 [M]<sup>+</sup> (100), 131 [M–H]<sup>+</sup> (40). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> calcd 132.0687, found 132.0690.

The pyrrole acrylonitrile **1** was dissolved in anhydrous MeOH (50 mL) and hydrogenated (760 mm) over Pd/C (0.08 g) for 6 h. The catalyst was removed by filtration and the solvent was evaporated to give the crude pyrrole propionitrile **3** (0.68 g, 90%) as a colorless oil which was used without purification. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2924, 2246, 1494; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  2.64 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 5.98m, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.59 (t, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  21.6, 24.8, 37.6, 106.1, 108.0, 116.5, 117.7, 131.3. MS [EI+] *m/z* (RI%): 134 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M–CH<sub>2</sub>CN]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> calcd 135.0922, found 135.0919.

### 2.2. Preparation of pyrrolyl- $\beta$ -ketoesters

**Typical procedure.** To a suspension of zinc dust (0.32 g, 5 mmol) in refluxing anhydrous THF (3 mL) under a nitrogen atmosphere was added 4 drops of ethyl bromoacetate (0.055 mL, 0.08 g, 0.5 mmol). After the appearance of the green color, the pyrrolyl nitrile (1 mmol) was added in 1 portion, and ethyl bromoacetate (0.43 mL, 0.66 g, 4 mmol) was injected by syringe pump over 1 h and the mixture was refluxed for additional 8 h. The dark solution was cooled to 0 °C and it was treated with 10% aqueous HCl (1 mL) for 30 min. The mixture was concentrated in vacuo, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2).

**2.2.1. 4-(1-Methylpyrrol-2-yl)-3-oxo-butyric acid ethyl ester (4).** Colorless oil (63%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2985, 1732, 1316; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.26 (t, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.60 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.0, 40.5, 49.2, 59.0, 106.5, 107.1, 122.1, 131.2, 171.1, 194.8; MS [EI+] *m/z* (RI%): 209 [M]<sup>+</sup> (20), 94 [M–COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calcd 209.1052, found 209.1056.

**2.2.2. 5-(1-Methylpyrrol-2-yl)-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester (5).** Colorless oil (58%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2940, 1728; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.27 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.93 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.52 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.2, 15.3, 33.8, 37.6, 49.4, 59.4, 106.2, 107.0, 121.9, 131.0, 171.0, 194.0; MS [EI+] *m/z* (RI%): 223 [M]<sup>+</sup> (5), 180 [M–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup> (50), 94 [M–COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> calcd 223.1208, found 223.1210.

### 2.3. Preparation of pyrrolyl- $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters by diazo transfer reaction

**Typical procedure.** An ice-cold solution of pyrrolyl- $\beta$ -ketoester (1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was treated with triethylamine (0.27 mL, 0.20 g, 2 mmol) and *p*-toluenesulfonyl azide (0.197 g, 1 mmol) and the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo, the solid residue was triturated with ether (20 mL) and the mixture including the insoluble residue was washed successively with a 20% aqueous NaOH (3×20 mL). The red ethereal phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed in vacuo. The final product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2).

**2.3.1. 2-Diazo-4-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-oxo-butyric acid ethyl ester (6).** Red oil (52%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2987, 2139, 1725; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  1.26 (t, 3H), 2.42 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.79 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.62 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  14.2, 40.5, 59.6, 72.0, 106.4, 107.0, 122.0, 131.1, 171.2, 205.0. MS [EI+] *m/z* (RI%): 235 [M]<sup>+</sup> (5), 94 [M–COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 235.0957, found 235.0954.



**2.3.2. 2-Diazo-5-(1-methylpyrrol-2-yl)-3-oxo-pentanoic acid ethyl ester (7).** Red oil (65%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2939, 2138, 1715; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.51 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.3, 19.5, 33.7, 59.4, 71.1, 106.2, 107.0, 121.9, 131.0, 171.0, 204.0; MS [EI+] *m/z* (RI%): 249 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M-CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 249.1113, found 249.1119.

#### 2.4. Cyclization of pyrrolyl-α-diazo-β-ketoesters

*Typical procedure.* A solution of pyrrolyl-α-diazo-β-ketoester (1 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (10 mL) was treated with Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (2 mg) under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture was heated at reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The final product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2).

**2.4.1. 1-Methyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]-pyrrole-4-carboxylic acid ethyl ester (8).** Colorless oil (54%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2986, 1731; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.29 (t, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.16 (s, 1H) 5.92 (d, 1H), 6.70 (d, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 40.8, 40.9, 60.1, 60.6, 108.4, 119.0, 122.9, 133.3, 171.0, 215.0; MS [EI+] *m/z* (RI%): 207 [M]<sup>+</sup> (5), 134 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (40), 29 [CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> calcd 207.0895, found 207.0897.

**2.4.2. 1-Methyl-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole-4-carboxylic acid ethyl ester (9).** Colorless oil (57%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2929, 1726; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.11 (q, 2H), 4.16 (s, 1H) 6.05 (d, 1H), 6.55 (d, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.1, 22.1, 38.2, 40.8, 60.1, 60.5, 108.3, 118.9, 122.8, 133.1, 171.0, 210.2; MS [EI+] *m/z* (RI%): 221 [M]<sup>+</sup> (10), 149 [M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (65), 148 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calcd 221.1052, found 221.1057.

#### 2.5. Preparation of indolyl-α-diazo-β-ketoesters

*Typical procedure.* A dry ice-cold solution of the acid (1 mmol) in freshly distilled THF (10 mL) was treated successively with oxalyl chloride (0.087 mL, 0.127 g, 1 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.012 g, 0.1 mmol), the mixture was stirred under a nitrogen atmosphere for 30 min at -65 °C. The mixture was treated with ethyl diazoacetate (0.105 mL, 0.114 g, 1 mmol) and triethylamine (0.139 mL, 0.101 g, 1 mmol) at -65 °C. The stirring was continuing for additional 2 h under nitrogen atmosphere at -65 °C and the reaction was allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2).

**2.5.1. 2-Diazo-4-(indol-3-yl)-3-oxobutyric acid ethyl ester (10).** Red oil (50%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3479, 2987, 2154, 1725, 1716; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.09–7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.8, 30.9, 61.5, 71.0, 107.4, 111.2, 118.6, 119.7, 122.2, 123.3, 127.0, 136.0, 177.7, 213.6; MS [EI+] *m/z* (RI%): 271 [M]<sup>+</sup> (5), 243 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 175 [M-COCH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup> (65), 130 [M-COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 271.0957, found 271.0963.

**2.5.2. 2-Diazo-4-(indol-3-yl)-3-oxopentanoic acid ethyl ester (11).** Red oil (50%). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3480, 2927, 2145, 1720, 1712; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 6.97–7.33 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.9, 20.3, 34.5, 61.9, 71.0, 111.1, 114.1, 118.2, 118.7, 121.4, 121.6, 126.9, 136.0, 177.7, 213.6; MS [EI+] *m/z* (RI%): 285 [M]<sup>+</sup> (2), 284 [M-H]<sup>+</sup> (5), 130 [M-CH<sub>2</sub>COCN<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> calcd 285.1113, found 285.1117.

#### 2.6. Cyclization of indolyl α-diazo-β-ketoesters

*Typical procedure.* A solution of indolyl diazo compound (1 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (10 mL) was treated with Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (2 mg) under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture was heated at reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. The final product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt 8:2).

**2.6.1. 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indole-3-carboxylic acid ethyl ester (12).** White solid (55%). Mp 145–147 °C (ether-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3479, 2987, 1725, 1716; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.28 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 4.73 (s, 1H), 7.09–7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 13.8, 30.9, 61.5, 63.6, 107.4, 111.2, 118.6, 119.7, 122.2, 123.3, 127.0, 136.0, 177.7, 213.6; MS [EI+] *m/z* (RI%): 243 [M]<sup>+</sup> (2), 242 [M-H]<sup>+</sup> (5), 130 [M-COCCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> calcd 243.0895, found 243.0896.

**2.6.2. 2-Oxo-2,3,4,9-tetrahydrocarbazole carboxylic acid ethyl ester (13).** White solid (52%). Mp 156 °C (ether-hexane). IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3480, 2929, 1721, 1711; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.27 (t, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.99–7.35 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 14.0, 20.3, 34.5, 61.9, 68.0, 111.1, 114.5, 118.5, 119.3, 121.4, 122.0, 127.0, 136.2, 178.9, 213.0; MS [EI+] *m/z* (RI%): 257 [M]<sup>+</sup> (5), 130 [M-CH<sub>2</sub>COCCO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> calcd 257.1052, found 257.1057.

#### 2.7. Preparation of dimethylaminomethylpyrroles

*Typical procedure.* A mixture of 37% aqueous formaldehyde (9 mL, 3.6 g, 0.12 mol) and dimethylamine hydrochloride (9.78 g, 0.12 mol) was added with stirring to the pyrrole (0.10 mol) at a rate such that the reaction temperature did not exceed 60 °C. The stirring was continued a further 2 h. At the end of this time, 20% NaOH (15 mL) and H<sub>2</sub>O (40 mL) were added and the product was extracted with ether (3×20 mL). The organic layers were combined, they were washed with saturated NaCl solution (50 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed in vacuo, and the residue was purified by distillation under a reduced pressure.

**2.7.1. 1-Methyl-2-(dimethylaminomethyl)pyrrole (14).** Colorless oil (71%). Bp 58 °C/5 mm. IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3404, 2971, 2941, 2812;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.18 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.00 (m, 2H), 6.57 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  37.7, 41.7, 41.7, 58.2, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2; MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 138 [M]<sup>+</sup> (40), 94 [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> calcd 138.1157, found 138.1159.

**2.7.2. 1-Benzyl-2-(dimethylaminomethyl)pyrrole (15).** Colorless oil (52%). Bp 110 °C/5 mm. IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 2970, 2938, 2824;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.15 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 6.67 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  41.4, 41.4, 51.5, 58.0, 107.6, 109.8, 122.7, 126.3, 126.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 137.5. MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 208 [M]<sup>+</sup> (35), 164 [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> (25), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> calcd 214.1470, found 214.1475.

## 2.8. Preparation of pyrrole acetic acids

*Typical procedure.* Iodomethane (7.47 mL, 17.04 g, 0.12 mol) was added slowly to a stirred and cooled (0 °C) solution of 2-(dimethylaminomethyl)pyrrole (0.1 mol) in acetone (5 mL/g pyrrole) maintained in a nitrogen atmosphere, at a rate such that the reaction temperature did not exceed 4 °C. When the addition was completed, the solution was stirred at room temperature for 1 h, then the solvent was removed and a solution of NaCN (14.7 g, 0.3 mol) in H<sub>2</sub>O (150 mL) and EtOH (50 mL) was added and the resulting solution was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the solvent was removed in vacuo, then H<sub>2</sub>O was added and the product was extracted with ether. The extract was washed with saturated NaCl solution and after drying the solvent was removed in vacuo and the product was purified by distillation under a reduced pressure (100 °C/5 mm). The pyrroleacetonitriles (**2** and **16**) were mixed with a solution of KOH (6 equiv.) H<sub>2</sub>O (1.5 mL/mmol pyrroleacetonitrile) and EtOH (3.0 mL/mmol pyrroleacetonitrile) and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo, then H<sub>2</sub>O was added and the resulting solution was acidified with 10% HCl solution to pH=1. The product was extracted with ethyl acetate (3×50 mL), the extract was washed and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent was removed in vacuo and the product was purified by crystallization.

**2.8.1. 1-Methylpyrrol-2-yl acetic acid (17).** White solid (70%). Mp 135 °C (ether–hexane). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3465, 3339, 1660, 1624;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.57 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.07 (m, 2H), 6.61 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.4, 41.8, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2, 178.0. MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 139 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M-COOH]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> calcd 140.0712, found 140.0719.

**2.8.2. 1-Benzylpyrrol-2-yl acetic acid (18).** White solid (40%). Mp 122 °C (ether–hexane). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3201, 3032, 2929, 1645;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.52 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.14 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.00–7.31 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.0, 50.9, 107.7, 109.8,

122.6, 126.2, 126.2, 127.2, 127.3, 128.2, 128.3, 137.5, 179.1; MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 215 [M]<sup>+</sup> (30), 170 [M-COOH]<sup>+</sup> (20), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calcd 215.0946, found 215.0947.

**2.8.3. Preparation of 3-(pyrrol-2-yl)propionic acid (20).** Pyrrole-2-aldehyde (1 g, 10.3 mmol) was mixed with hydrogen ethyl malonate (2.78 g, 21 mmol) in pyridine (10 mL) and piperidine (0.5 mL) and the mixture was warmed at 50 °C with stirring for 48 h and 80 °C for 24 h. 10% HCl (150 mL) was added, the product was extracted with ether, the organic phase was washed with aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed in vacuo. Purification by distillation under reduced pressure afforded the 3-(pyrrol-2-yl)acrylic acid ethyl ester **19** as colorless oil. Bp 120 °C/5 mm. IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3463, 1695;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.21 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.94 (d, 3H), 5.99 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.91 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.1, 22.6, 105.9, 107.9, 116.1, 123.4, 131.1, 142.8, 165.9; MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 165 [M]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calcd 165.0790, found 165.0792. Compound **19** may be used without purification.

The crude acrylic ester **19** was dissolved in anhydrous MeOH (75 mL) and hydrogenated (760 mm) over 10% Pd/C (0.1 g) for 6 h. The catalyst was removed by filtration and the solvent was evaporated. Distillation of the product afforded the ethyl propionic ester, as a colorless oil. Bp 100 °C/5 mm. IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3462, 1732;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.25 (t, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.08 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.1, 22.6, 41.0, 59.1, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 171.5; MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 167 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calcd 167.0946, found 165.0745.

The ethyl propionic ester was added to a solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.) in H<sub>2</sub>O (6 mL) and EtOH (24 mL) and the mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled at room temperature, the solvent was removed and H<sub>2</sub>O (50 mL) was added, the solution was acidified with 10% HCl solution to pH=1, the product was extracted with ethyl acetate, the organic phase was washed, dried and the solvent was evaporated in vacuo. Crystallization afforded the pyrrolepropionic acid **20** in 40% global yield. Mp 138 °C (ether). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3479, 3060, 1712;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.78 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 6.01 (m, 2H), 6.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  22.5, 40.9, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 176.3; MS [EI+]  $m/z$  (R1%): 139 [M]<sup>+</sup> (50), 94 [M-COOH]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> calcd 139.0633, found 139.0639.

## 2.9. Preparation of pyrrolyldiazoketones

*Typical procedure.* An ice-cold solution of the acid (1 mmol) in freshly distilled ether was treated successively with ethyl chloroformate (0.10 mL, 0.11 g, 1.1 mmol) and *N*-methylmorpholine (0.10 mL, 0.10 g, 1 mmol), the mixture was stirred under nitrogen atmosphere for 15 min at 0 °C, then an ether solution of diazomethane (10 mmol) from *N*-methyl-*N*-nitroso-4-toluenesulfonamide (3.06 g, 14.3 mmol) was added at 0 °C. A vigorous evolution of

nitrogen occurred, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by column chromatography (alumina activity III, hexane/AcOEt 95:5).

**2.9.1. 1-Diazo-3-(1-methylpyrrol-2-yl)propanone (21).** Orange oil (80%). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2105, 1738, 1637;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.53 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.07 (t, 1H,  $J_{3-4}=3.5$  Hz), 6.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.4, 41.8, 52.4, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2, 195.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 163 [M]<sup>+</sup> (77), 135 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 94 [M-COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O calcd 164.0824, found 164.0834.

**2.9.2. 1-Diazo-3-(1-benzylpyrrol-2-yl)propanone (22).** Orange oil (63%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2104, 1745, 1638;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.49 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 6.15 (t, 1H,  $J_{3-4}=3.46$  Hz), 6.71 (m, 1H) 7.0–7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.0, 50.5, 53.9, 107.6, 109.8, 122.7, 126.3, 126.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 137.5, 192.0; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 239 [M]<sup>+</sup> (15), 211 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 170 [M-COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (55), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O calcd 240.1139, found 240.1137.

**2.9.3. 1-Diazo-4-(pyrrol-2-yl)butan-2-one (23).** Orange oil (70%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3478, 2976, 2109, 1730;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.73 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 6.10 (m, 2H), 6.66 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  22.5, 40.9, 55.1, 105.9, 107.9, 116.1, 131.1, 195.5; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 163 [M]<sup>+</sup> (10), 94 [M-COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O calcd 164.0824, found 164.0833.

## 2.10. Cyclization of pyrrolyldiazopropanones

**Typical procedure.** A solution of the diazopropanone (1 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was stirred with  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (2 mg) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After 2 h, the mixture was evaporated in vacuo and purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 8:2).

**2.10.1. 1-Methyl-4,6-dihydrocyclopenta[b]pyrrol-5-one (26).** Colorless oil (60%). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2854, 1738;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 6.04 (d, 1H,  $J_{4-5}=2.7$  Hz), 6.56 (d, 1H,  $J_{5-4}=2.76$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  37.9, 40.8, 40.9, 108.6, 119.3, 122.9, 131.2, 215.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (40), 134 [M-H]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO calcd 135.0684, found 135.0686.

**2.10.2. 1-Benzyl-4,6-dihydrocyclopenta[b]pyrrol-5-one (27).** Colorless oil (55%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 2927, 1724;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.50 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.10 (d, 1H,  $J_{4-5}=2.74$  Hz), 6.65 (d, 1H,  $J_{5-4}=2.72$  Hz), 7.0–7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  32.5, 40.7, 52.2, 109.5, 119.5, 122.8, 126.4, 127.1, 127.8, 128.6, 128.8, 131.0, 137.3, 215.4; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 211 [M]<sup>+</sup> (5), 210 [M-H]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO calcd 211.0997, found 211.0999.

## 2.11. Reaction of 1-diazo-4-(2-pyrrolyl)-2-butanone (23) with rhodium(II) acetate

The procedure was similar to that used in the cyclization of pyrrolyldiazopropanones. Column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 9:1) afforded the compounds **28** and **29**.

**2.11.1. 1,4,6,7-Tetrahydroindol-5-one (28).** White solid (30%). Mp 137 °C. IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3476, 2920, 1711;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.68 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 5.98 (d, 1H,  $J_{4-5}=2.7$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J_{5-4}=2.76$  Hz), 8.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  22.2, 38.3, 39.0, 107.4, 114.2, 117.7, 124.7, 210.7; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (100), 134 [M-H]<sup>+</sup> (10). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO calcd 136.0762, found 136.0751.

**2.11.2. 7,8-Dihydroindolizin-6-one (29).** Colorless oil (15%). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 1724;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.70 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.98 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.58 (d, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20.8, 38.1, 54.8, 104.7, 108.9, 118.8, 128.0, 205.9; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 135 [M]<sup>+</sup> (40), 134 [M-H]<sup>+</sup> (75), 80 [M-CH<sub>2</sub>COCH]<sup>+</sup> (100). HRMS (FAB<sup>+</sup>): for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O calcd 136.0762, found 136.0774.

## 2.12. Preparation of indolyl diazoalkanes 24 and 25

The procedure was similar to that used in the preparation of pyrrolyldiazopropanones.

**2.12.1. 1-Diazo-3-(indol-3-yl)propanone (24).** Orange oil (84%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3477, 2108, 1735, 1633;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.77 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 7.1–7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  37.9, 54.3, 108.5, 111.3, 118.8, 119.9, 122.4, 123.4, 127.2, 136.2, 194.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 199 [M]<sup>+</sup> (10), 171 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (11), 130 [M-COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O calcd 199.0746, found 199.0743.

**2.12.2. 1-Diazo-4-(indol-3-yl)butan-2-one (25).** Orange oil (87%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3481, 2110, 1732;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.72 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.99–7.45 (m, 5H), 7.61 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20.6, 41.1, 54.6, 111.2, 114.3, 118.6, 119.4, 121.6, 121.6, 127.2, 136.4, 195.0; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 213 [M]<sup>+</sup> (10), 185 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (15), 130 [M-CH<sub>2</sub>COCHN<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O calcd 213.0902, found 213.0907.

**2.12.3. Cyclization of 1-diazo-3-(indol-3-yl)propanone (24) with rhodium(II) acetate.** The procedure was similar to that used in the cyclization of pyrrolyldiazopropanones. Purification by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 8:2) afforded 3,4-dihydrocyclopenta[b]indol-2-one **30** as white solid (70%). Mp 145 °C. IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3477, 2916, 1753;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  3.49 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.1–7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  39.2, 39.3, 111.1, 111.6, 118.8, 120.2, 121.9, 136.0, 136.0, 138.8, 214.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 171 [M]<sup>+</sup> (20), 143 [M-CO]<sup>+</sup> (30), 130 [M-CHCO]<sup>+</sup> (100). HRMS (EI<sup>+</sup>): for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO calcd 171.0684, found 171.0697.

**2.12.4. Cyclization of indolyl diazoketone 25.** A solution of indolyl diazoketone **25** (1 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (10 mL) was treated with  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (2 mg) under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture was heated at reflux for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed in vacuo. Purification by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 8:2) afforded 1,3,4,9-tetrahydrocarbazol-2-one **31** as a white solid (82%). Mp 150 °C. IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3481, 2957, 1732;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.74 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.0–7.3 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20.6, 29.7, 34.7, 111.1, 114.9, 118.6, 119.2, 121.3, 122.0, 130.8, 136.2, 218.0; MS [ $\text{EI}^+$ ]  $m/z$  (RI%): 185 [ $\text{M}^+$ ] (5), 130 [ $\text{M}-\text{CHCH}_2\text{CO}^+$ ] (100). HRMS ( $\text{EI}^+$ ): for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$  calcd 185.0841, found 185.0845.

#### Acknowledgements

Financial support from CONACyT (No. 37312-E) is gratefully acknowledged. The authors would like to thank R. Patiño, M. Adaya, A. Peña, E. Huerta, N. Zavala, C. Márquez, J. Pérez and L. Velasco for the technical support.

#### References and notes

- (a) Galeazzi, E.; Guzman, A.; Piñedo, A.; Saldaña, A.; Torre, D.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 454. (b) Müller, P.; Polleux, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 317.
- Jefford, C. W.; Johncock, W. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2666.
- (a) Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2048. (b) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1749. (c) Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3513. (d) Jefford, C. W.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3119.
- Capretta, A.; Salim, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8063.
- Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds: from cyclopropanes to ylides*; Wiley: New York, 1998; p 10.
- (a) Herz, W.; Rogers, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4921. (b) Herz, W.; Ditter, K.; Cristol, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1698.
- Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3833.
- Tamiaki, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10677.
- Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1508.
- Zaragoza, F. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8829.
- Bestmann, H. J.; Kolm, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1948.
- Carpio, H.; Cho, D.; Gallegra, P.; Halpern, O.; Koehler, R.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M.; Prince, A.; Tegg, D.; Thurber, T. C.; Van Horn, A. R.; Wren, D. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2295.
- (a) Bates, H. A.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1259. (b) Volz, H.; Dreese, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4917.
- Franceschetti, L.; Garzon-Aburbeh, A.; Mahmoud, M. R.; Natalini, B.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3185.
- Heany, H.; Ley, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499.
- 1-Methylpyrrole-2-aldehyde was prepared using the procedure described by Muchowski, J. M.; Solas, D. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 203.





Pergamon

SCIENCE @ DIRECT®

Tetrahedron Letters 44 (2003) 4815–4817

TETRAHEDRON  
LETTERS

## Novel synthesis of $\alpha$ -diazoketones from acyloxyphosphonium salts and diazomethane

Erick Cuevas-Yañez,<sup>a</sup> Mario A. García,<sup>a</sup> Marco A. de la Mora,<sup>a</sup> Joseph M. Muchowski<sup>b</sup> and Raymundo Cruz-Almanza<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química, UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, Mexico, D.F.

<sup>b</sup>Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA

Received 7 March 2003; revised 30 April 2003; accepted 5 May 2003

**Abstract**—A novel, simple and mild method to prepare  $\alpha$ -diazoketones from carboxylic acids is presented. The procedure involves the reaction of carboxylic acids with triphenylphosphine/NBS and subsequent treatment with diazomethane. <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR experiments demonstrate that the process occurs through an acyloxyphosphonium salt as a key intermediate. © 2003 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

There has been a recent resurgence of interest in the diazo moiety, especially that found in  $\alpha$ -diazo carbonyl compounds. In the presence of various transition metal derived catalysts,  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds became synthetically valuable reagents in homologation reactions, insertion into X–H bonds, ylide formation, cyclopropane synthesis, etc.<sup>1</sup>

In connection with another project, we required a wide range of  $\alpha$ -diazoketones derived from structurally diverse pyrrolyl- and indolylalkanoic acids. In several instances the desired compounds could not be prepared from diazomethane and the acid chlorides<sup>2</sup> (stability reasons), the mixed alkylcarbonic-carboxylic anhydrides,<sup>3</sup> acyl mesylates,<sup>4</sup> or any of a number of other *O*-activated carboxylic acids.<sup>1</sup> We were attracted by the utility of putative acyloxyphosphonium salts in the synthesis of amides,<sup>5</sup> esters,<sup>6</sup> and acyl azides,<sup>7</sup> and wondered if such species could also be used for the preparation of  $\alpha$ -diazoketones. Herein is described a summary of our recent successful endeavors in this area.

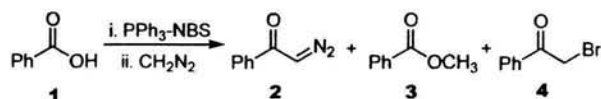
Our initial optimization studies were carried out on benzoic acid. In a typical reaction sequence, a slight excess of *N*-bromosuccinimide (NBS) was added to an equimolar mixture of benzoic acid and triphenylphosphine in various solvents at 0°C. After 15 min, excess ethereal diazomethane (5 mol/mol acid) was added and

the reaction mixture was worked up after an appropriate period of time. Diazoacetophenone (**2**), contaminated by small amounts of bromoacetophenone was obtained in all cases, with THF being one of the best solvents (Table 1). In contrast, when the NBS and diazomethane additions were effected at –20°C (THF), methyl benzoate was the only product.

In a second series of experiments, various co-reactants were compared with NBS (Table 2) using THF as the solvent. *N*-Chlorosuccinimide, diethyl azodicarboxylate, and carbon tetrachloride (reagent prepared at 60°C) were all inferior to NBS with regard to  $\alpha$ -diazoketone generation. The scope of this new  $\alpha$ -diazoketone synthesis was then examined using NBS in THF at 0°C as the preferred reaction conditions. The data in Table 3 show that the process was successful for homocyclic and heterocyclic aromatic carboxylic acids, simple aliphatic carboxylic acids, and various  $\alpha$ -substituted acetic acid derivatives, including  $\alpha$ -haloacetic, hippuric, and 2-pyrroleacetic acids.<sup>8</sup> The  $\alpha$ -diazoketone yields are comparable or superior to those obtained by other commonly used methods. For example, Holt, et al.<sup>25</sup> reported that compounds **7**, **16** and **17** were obtained in ca. 50% yield from dicyclohexylcarbodiimide activated carboxylic acids.

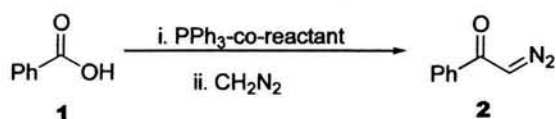
What is the true nature of the carboxyl activated species in this reaction and perhaps in the processes referred to above? Appel,<sup>26</sup> and others<sup>27</sup> have suggested an acyl halide intermediate derived from halide attack on the acyl carbon of the acyloxyphosphonium salt.

\* Corresponding author. Tel.: (52) 56 22 44 28; fax: (52) 56 16 22 17; e-mail: raymundo@servidor.unam.mx

**Table 1.** Effect of solvent on diazoketone formation. Yields of **2**, **3** and **4** using PPh<sub>3</sub> (1 equiv.), NBS (1.1 equiv.), and CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (5 equiv. Ar atmosphere) and the specified solvent

Entry	Solvent	Temperature (°C)	Yield of <b>2</b> (%)	Yield of <b>3</b> (%)	Yield of <b>4</b> (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	0	51	–	Traces <sup>a</sup>
2	Toluene	0	76	–	Traces <sup>a</sup>
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	84	–	Traces <sup>a</sup>
4	THF	0	87	–	13
5	THF	–20	0	86	–

<sup>a</sup> Detected by thin-layer chromatography.

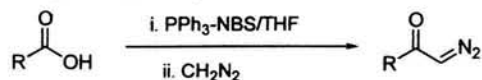
**Table 2.** Effect of the co-reactant on diazoketone formation

Entry	Co-reactant	Activation temperature (°C)	Yield of <b>2</b> (%)
1	NBS	0	87
2	NCS	0	79
3	DEAD	0	53
4	CCl <sub>4</sub>	60	43

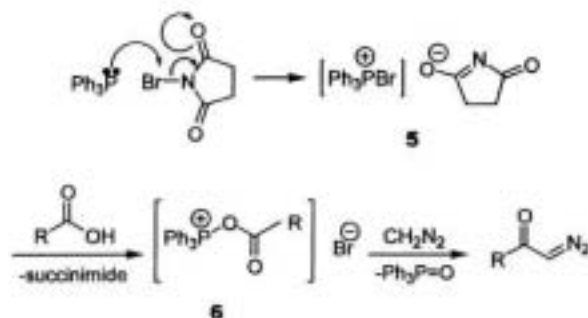
Froyen<sup>28</sup> has proposed that the acyloxyphosphonium salt itself is the actual reacting species. He has shown that such salts are stable at room temperature, and that the acyl halides are only formed upon heating.<sup>28</sup> We

chose to examine the NMR spectral characteristics of the species generated under the conditions used for the  $\alpha$ -diazoketone synthesis. The <sup>31</sup>P NMR spectrum of a deuteriochloroform solution of equimolar quantities of triphenylphosphine, benzoic acid and NBS, prepared at 0°C, showed a single absorption at  $\delta$  46.9. No absorptions for triphenylphosphine ( $\delta$  –4.8), or triphenylphosphine oxide ( $\delta$  29.6) were present. The <sup>13</sup>C NMR spectrum showed, among other absorptions, two low field signals at  $\delta$  178.1 and 171.2. The lower field signal is due to the succinimide carbonyl carbons, while the  $\delta$  171.2 signal corresponds to neither benzoic acid ( $\delta$  172.6), nor benzoyl bromide ( $\delta$  165.7). We attribute the <sup>31</sup>P and <sup>13</sup>C signals at  $\delta$  46.9 and 171.2 to the phosphorus and acyl carbon atoms of the acyloxyphosphonium salt **6**, formed as indicated in Scheme 1. It is this species which must react with diazomethane to generate the  $\alpha$ -diazoketone.

In summary, addition of NBS to equimolar amounts of triphenylphosphine and a carboxylic acid generates an

**Table 3.** Diazoketones prepared from carboxylic acids, PPh<sub>3</sub>, NBS and diazomethane

Entry	Acid	Diazoketone	Yield (%)	Entry	Acid	Diazoketone	Yield (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>2</b> <sup>9</sup>	87	13	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>18</b> <sup>20</sup>	99
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>7</b> <sup>10</sup>	89	14	4-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	4-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>19</b>	97
3	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>8</b> <sup>11</sup>	83	15	2-NaphthylCOOH	2-NaphthylCOCHN <sub>2</sub> <b>20</b> <sup>10</sup>	77
4	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>9</b> <sup>12</sup>	63	16	2-FurylCOOH	2-FurylCOCHN <sub>2</sub> <b>21</b> <sup>21</sup>	53
5	3-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	3-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>10</b> <sup>13</sup>	53	17	2-PyridylCOOH	2-PyridylCOCHN <sub>2</sub> <b>22</b> <sup>21</sup>	99
6	2-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	2-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>11</b> <sup>14</sup>	65	18	ClCH <sub>2</sub> COOH	ClCH <sub>2</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>23</b> <sup>9</sup>	44
7	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>12</b> <sup>10</sup>	75	19	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CHBr-COOH	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CHBr-COCHN <sub>2</sub> <b>24</b>	71
8	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>13</b> <sup>15</sup>	48	20	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> COOH	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>25</b> <sup>22</sup>	94
9	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>14</b> <sup>16</sup>	44	21	BzNHCH <sub>2</sub> COOH	BzNHCH <sub>2</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>26</b> <sup>23</sup>	69
10	Vanillic	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>15</b> <sup>17</sup>	29	22	1-Methyl-2-pyrrolic	(1-Methyl-2-pyrrolyl)CH <sub>2</sub> -COCHN <sub>2</sub> <b>27</b>	61
11	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>16</b> <sup>18</sup>	98	23	3-Indolepropionic	(3-Indolyl)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -COCHN <sub>2</sub> <b>28</b> <sup>24</sup>	91
12	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCHN <sub>2</sub> <b>17</b> <sup>19</sup>	53				



Scheme 1. Mechanism proposed for  $\alpha$ -diazoketone formation.

acyloxyphosphonium salt, detectable by NMR spectroscopy, which reacts with diazomethane to produce an  $\alpha$ -diazoketone. This new  $\alpha$ -diazoketone synthesis is effected under mild conditions, has good functional group tolerance, presents some advantages in comparison with other methods and finally is broad in scope. These characteristics suggest that this route to  $\alpha$ -diazoketones will enjoy widespread application.

#### Acknowledgements

Financial support from CONACyT (No. 37312-E) is gratefully acknowledged. The authors would also like to thank I. Chavez, R. Patiño, A. Peña, E. Huerta, N. Zavala, J. Perez and L. Velasco for the technical support.

#### References

- Doyle, M. P.; McKerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Synthetic Methods Using Diazocompounds: From Cyclopropanes to Ylides*; John Wiley & Sons: New York, 1998.
- (a) Bridson, J. N.; Hooz, J. *Org. Synth. Coll. VI* 1988, 386; (b) Scott, L. T.; Sumpter, C. A. *Org. Synth. Coll. VIII* 1993, 196.
- Jefford, C. W.; Kubota, T.; Zaslona, A. *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 2048.
- Nicolau, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Choi, H. S.; Fong, K. C.; He, Y.; Yoon, W. H. *Org. Lett.* 1999, 1, 883.
- (a) Barstow, L. E.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1305; (b) Froyen, P. *Synth. Commun.* 1995, 25, 959; (c) Froyen, P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5359; (d) Yamada, S. I.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1971, 12, 3595.
- (a) Ramaiah, M. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4991; (b) Caputo, R.; Corrado, E.; Ferreri, C.; Palumbo, G. *Synth. Commun.* 1986, 16, 1081; (c) Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 1994, 91, 145.
- Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 1994, 89, 57.
- Typical procedure for the synthesis of diazoketones. To a solution of  $\text{PPh}_3$  (1 mmol) and carboxylic acid (1 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at  $0^\circ\text{C}$ , NBS (1.1 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise over a 10 min period. The resulting reaction mixture was stirred under nitrogen atmosphere for 15 min at  $0^\circ\text{C}$  and the mixture was allowed to warm to room temperature continuing the stirring for an additional 15 min. The mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  again. Then, an ether solution of diazomethane (5 mmol) from *N*-methyl-*N*-nitroso-4-toluenesulfonamide (7.15 mmol) was added. A vigorous evolution of nitrogen occurred, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the product was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ethyl acetate 8:2). Selected spectral data. Compound 19:  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.64 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.82–7.86 (d, 2H), 8.00–8.04 (d, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  24.6, 54.9, 126.8, 128.4, 139.8, 139.9, 177.2. MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 188 [ $\text{M}]^+$  (64), 145 [ $\text{M}-\text{CH}_3-\text{N}_2]^+$  (100). IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2112, 1701, 1624. Compound 24:  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.85–0.90 (t, 3H), 1.25 (m, 30H), 4.17–4.22 (t, 1H), 5.68 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  14.0, 22.6, 27.2, 29.3, 29.9, 31.8, 34.9, 52.7, 54.8, 190.0. MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 387 [ $\text{M}]^+$  (7), 359 [ $\text{M}-\text{N}_2]^+$  (2), 55 [ $\text{M}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{15}-\text{Br}-\text{N}_2]^+$  (100). IR: ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2119, 1617. Compound 27:  $^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.53 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.07 (t, 1H,  $J_{3,4}=3.5$  Hz), 6.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  39.4, 41.8, 52.4, 108.6, 108.7, 121.1, 121.2, 195.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 163 [ $\text{M}]^+$  (77), 94 [ $\text{M}-\text{COCHN}_2]^+$  (100). IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2105, 1738, 1637.
- Arndt, F.; Amende, J. *Chem. Ber.* 1928, 61, 1122.
- Wilds, A. L.; Meader, R. L. *J. Org. Chem.* 1948, 13, 763.
- Hormann, W. D.; Fahr, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1963, 663, 1.
- Boyland, E.; Gorrod, J. W. *J. Chem. Soc.* 1962, 2209.
- Thomas, C. W.; Leveson, L. L. *Int. J. Chem. Kinetics* 1983, 15, 25.
- Deville, J. P.; Behar, V. *Org. Lett.* 2002, 4, 1403.
- Pfeiffer, P.; Enders, E. *Chem. Ber.* 1951, 84, 247.
- Fukushima, K.; Ibata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 3469.
- Birkhofer, L. *Chem. Ber.* 1947, 80, 83.
- Eistert, B. *Angew. Chem.* 1949, 61, 185.
- Nerdel, F.; Pawlowski, K. H. *Chem. Ber.* 1954, 87, 215.
- Arndt, F.; Eistert, B.; Partele, W. *Chem. Ber.* 1927, 60, 1364.
- Ihmels, H.; Maggini, M.; Prato, M.; Scorrano, G. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6215.
- Sunko, D. E.; Prostenik, M. *J. Org. Chem.* 1953, 18, 1523.
- Kartsev, V. G.; Sipyagin, A. M. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1980, 565; *Chem. Abstr.* 1980, 93, 168206r.
- Salim, M.; Capretta, A. *Tetrahedron* 2000, 56, 8063.
- Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc. (C)* 1970, 971.
- Appel, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1975, 14, 801.
- (a) Bestmann, H. J.; Mott, L. *Liebigs Ann. Chem.* 1966, 693, 132; (b) Lee, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3440.
- Froyen, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 1995, 102, 253.



## Metalation of $\alpha$ -diazocarbonyl compounds using Grignard reagents. A convenient synthesis of $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters and mixed esters of $\alpha$ -diazomalonnate

Erick Cuevas-Yañez,<sup>a,\*</sup> Joseph M. Muchowski<sup>b</sup> and Raymundo Cruz-Almanza<sup>a,†</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química, UNAM. Organic synthesis, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México DF, Mexico

<sup>b</sup>Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA

Received 7 November 2003; revised 15 January 2004; accepted 16 January 2004

**Abstract**— $\alpha$ -Diazocarbonyl compounds react with methylmagnesium bromide at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  generating the corresponding  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -bromomagnesium species, which can be intercepted by various electrophilic reagents. For example, with alkyl chloroformates  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters or mixed esters of  $\alpha$ -diazomalonnate are obtained in good yields.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

$\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketoesters are of considerable importance as precursors of carbonyl ylides,<sup>1</sup> and recently have also been used to prepare furo[3,4-*c*]furan derivatives.<sup>2</sup>

In connection with a current synthetic study, we required an array of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters in which the acyl portion of the molecule was widely varied. The diazo transfer reaction to  $\beta$ -ketoesters,<sup>3</sup> which is one of the most frequently used syntheses of these compounds, was inappropriate for our purposes because the required  $\beta$ -ketoesters were not readily accessible. The direct acylation of diazoacetic esters although attractive, is limited in scope to reactive acyl halides<sup>4</sup> and anhydrides (e.g., trifluoroacetic anhydride).<sup>5</sup> It is known that  $\alpha$ -diazoacetic acid esters react with aldehydes and imines in the presence of NaOH<sup>6</sup> or DBU.<sup>7</sup> In addition,  $\alpha$ -metalated diazo compounds based on lithium,<sup>8</sup> silver,<sup>9</sup> mercury,<sup>10</sup> or zinc<sup>11</sup> are easily generated and react with various electrophilic reagents. We attempted to adapt several of these methods to the synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters from  $\alpha$ -diazoketones and alkyl chloroformates, but they either failed completely, or were of limited generality. We were attracted by the report of Schöllkopf et al.<sup>12</sup> concerning the deprotonation of ethyl

diazooacetate with methylmagnesium iodide and the subsequent generation of ethyl  $\alpha$ -diazopropionate upon reaction of the  $\alpha$ -iodomagnesium species with methyl iodide. This report describes the successful adaptation of this methodology to the synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters from  $\alpha$ -diazoketones and alkyl chloroformates.

In a model study, an equimolar amount of methylmagnesium bromide in THF was added to a THF solution of ethyl diazoacetate at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (inert atmosphere). After 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  an equimolar amount of ethyl chloroformate was added and after an additional 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction was quenched with aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Column chromatographic purification on silica gel gave diethyl diazomalonnate in 81% yield. Not only was this process readily applicable to the synthesis of mixed esters of  $\alpha$ -diazomalonnate (Table 1, entries 9–11), it could also be used to prepare  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters from  $\alpha$ -diazoketones (entries 1–7).<sup>13</sup> Further-more, electrophilic reagents such as di-*tert*-butyldicarbonate, MEM chloride, *p*-toluenesulfonyl chloride, and piperonal produced the new  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -substituted carbonyl compounds shown in entries 11–14.

This synthesis of functionalized  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds has one important limitation. Substrates with acidic hydrogens  $\alpha$  to the carbonyl moiety are deprotonated at this site and the carbanionic species so produced cyclizes. For example, the diazoketone **1**<sup>18</sup> is converted into the enolate **2**, which on acidification gives

**Keywords:** Diazoketone; Grignard reagent; Diazoketoester; Diazomalonnate.

\* Corresponding author. Tel.: +52-56-224408; fax: +52-56-162217; e-mail: [erick.cuevas@correo.unam.mx](mailto:erick.cuevas@correo.unam.mx)

† Deceased, October 2003.

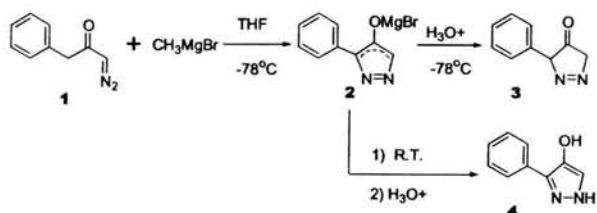


**Table 1.** Diazocompounds prepared from  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds, methylmagnesiumbromide and diverse electrophiles

Entry	R	Electrophile	Diazocompound	Yield (%)	Entry	R	Electrophile	Diazocompound	Yield (%)
1 <sup>14</sup>	Ph	ClCOOEt		79	8 <sup>15</sup>	EtO	ClCOOEt		81
2	Ph	ClCOO <i>i</i> -Bu		98	9 <sup>4d</sup>	EtO	ClCOOBn		82
3	Ph	(BOC) <sub>2</sub> O		68	10	EtO	ClCOO <i>i</i> -Bu		73
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOOEt		58	11 <sup>16</sup>	EtO	(BOC) <sub>2</sub> O		63
5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOOBn		45	12	EtO	CIMEM		44
6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	ClCOO <i>i</i> -Bu		42	13 <sup>17</sup>	EtO	ClSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>		88
7	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(BOC) <sub>2</sub> O		42	14	Ph			97

the very unstable, but spectroscopically characterizable pyrazolinone 3.<sup>19</sup> If the enolate solution is left at room temperature (12 h), acidification gives crystalline 3-phenyl-4-hydroxypyrazole 4<sup>20</sup> (75% yield). This route to 4-hydroxypyrazoles has ample literature precedent (Scheme 1).<sup>21</sup>

In summary,  $\alpha$ -diazob- $\beta$ -keto esters, mixed esters of  $\alpha$ -diazomalonates, and other  $\beta$ -substituted  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds are easily prepared from  $\alpha$ -diazobromomagnesium carbonyl compounds and the appropriate electrophilic reagent. The simplicity of the method suggests that this route to  $\beta$ -functionalized  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds will enjoy widespread application.

**Scheme 1.** Generation of pyrazolinone 3 and hydroxypyrazole 4 from 1.

### Acknowledgements

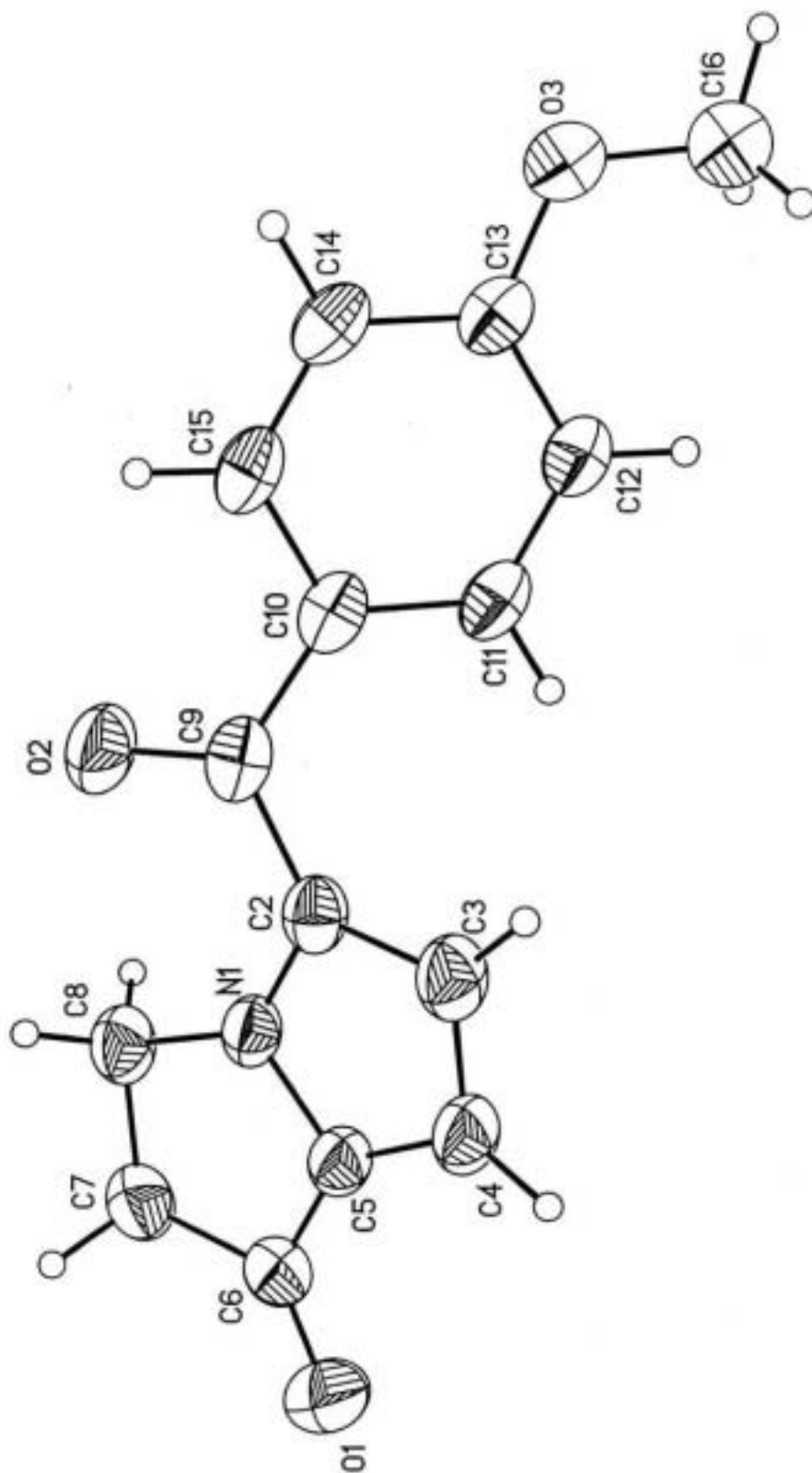
Financial support from CONACyT (No. 37312-E) is gratefully acknowledged. The authors would also like to thank R. Patiño, M. Adaya, A. Peña, N. Zavala, E. Huerta, J. Pérez, and L. Velasco for the technical support.

### References and notes

- Hodgson, D. M.; Glen, R.; Grant, G. H.; Redgrave, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 581, and references cited therein.
- Padwa, A.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 227.
- Doyle, M. P.; McKerver, M. A.; Ye, T. *Modern Synthetic Methods Using Diazocompounds: From Cyclopropanes to Ylides*; John Wiley and Sons: New York, 1998.
- (a) Bestmann, H. J.; Kolm, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1948; (b) Staudinger, H.; Becker, J.; Hirzel, H. *Chem. Ber.* **1916**, *49*, 1978; (c) Looker, J. H.; Thatcher, D. N. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 403; (d) Marino, J. P.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; Sheehan, S. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 849.
- Weygand, F.; Schwenke, W.; Bestmann, H. J. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 506.
- Wenkert, E.; McPherson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8084.

7. Jiang, N.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285.
8. (a) Jiang, N.; Qu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2989; (b) Ye, T.; McKervy, M. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8007; (c) Moody, C. J.; Taylor, R. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6525; (d) Schollkopf, U.; Frasnelli, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 301; (e) Aggarwal, V. K.; Sheldon, C. G.; Macdonald, G. J.; Martin, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10300.
9. (a) Regitz, M.; Liedhegener, A.; Eckstein, U.; Martin, M.; Anschutz, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 207; (b) Schollkopf, U.; Rieber, N. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 488.
10. (a) Demaree, P.; Doria, M. C.; Muchowski, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1295; (b) Demaree, P.; Doria, M. C.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 243.
11. (a) Sarabia, F.; Lopez-Herrera, F. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8801; (b) Moody, C. J.; Morfitt, C. N. *Synthesis* **1998**, 1039.
12. Schollkopf, U.; Banhidai, B.; Frasnelli, H.; Meyer, R.; Beckhaus, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1767.
13. Typical procedure for the synthesis of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters. 3.0 M Ethereal MeMgBr (0.33 mL, 1 mmol) was added to a stirred solution of the diazoketone (1 mmol) in dry THF cooled to  $-78^\circ\text{C}$  ( $\text{N}_2$  atmosphere). The requisite electrophilic reagent was then added neat at  $-78^\circ\text{C}$  and thereafter stirring was continued at this temperature for an additional 30 min. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) was then added to the reaction mixture and the product was extracted with ether ( $3 \times 10$  mL). The extract was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , the solvent was removed in vacuo and the product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 9:1). Selected spectral data. Entry 2: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 2091, 1713;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.96 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 7.09–7.70 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  19.3, 19.3, 27.0, 72.2, 74.6, 126.8, 126.8, 127.8, 127.8, 135.5, 136.1, 169.4, 183.2; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 246 [M]<sup>+</sup> (5), 105 [Ph-CO]<sup>+</sup> (100). Entry 3: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2984, 2110, 1720;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.52 (s, 9H), 7.09–7.70 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  29.1, 29.1, 29.1, 72.9, 75.3, 126.4, 126.4, 127.7, 127.7, 135.2, 136.0, 170.1, 183.1; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 246 [M]<sup>+</sup> (10), 105 [Ph-CO]<sup>+</sup> (100). Entry 4: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2982, 2089, 1762, 1709;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.33 (t, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 6.97–7.33 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.3, 31.1, 41.5, 63.0, 74.9, 126.5, 126.5, 127.7, 127.7, 135.3, 136.4, 177.8, 212.5; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 246 [M]<sup>+</sup> (2), 91 [PhCH<sub>2</sub>, M-CH<sub>2</sub>COCN<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup> (100). Entry 5: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2092, 1716;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.99 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.97–7.33 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  31.1, 41.5, 67.1, 75.4, 126.1, 128.4, 128.4, 128.5, 130.4, 130.4, 131.3, 131.3, 135.2, 138.1, 177.1, 213.3; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 308 [M]<sup>+</sup> (5), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). Entry 6: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 2117, 1770;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.96 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.97–7.33 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  19.0, 19.0, 27.0, 31.1, 41.2, 72.2, 74.6, 126.1, 128.4, 128.4, 130.4, 130.4, 139.0, 177.1, 213.3; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 274 [M]<sup>+</sup> (10). Entry 7: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2951, 2103, 1739;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.51 (s, 9H), 3.66 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 6.97–7.33 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  29.1, 29.1, 29.1, 31.3, 42.0, 72.9, 75.3, 126.1, 128.4, 128.4, 130.4, 130.4, 139.0, 177.2, 213.3; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 274 [M]<sup>+</sup> (8), 91 [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (100). Entry 10: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2964, 2141, 1713;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.94 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.24 (q, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.3, 19.0, 19.0, 27.0, 72.2, 73.7, 74.6, 177.1, 177.9; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 214 [M]<sup>+</sup> (5), 0.73 [CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Entry 12: IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 2141, 1713;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.33 (t, 3H), 3.40 (s, 3H); 3.57 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.24 (q, 2H); 4.76 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  14.3, 58.5, 58.7, 68.2, 70.5, 72.8, 171.4; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 202 [M]<sup>+</sup> (5), 0.29 [CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Entry 14: p.f.  $62^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 2909, 2090, 1686;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  6.06 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.97–7.63 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  65.2, 69.7, 123.8, 123.8, 125.7, 125.7, 126.8, 126.8, 127.8, 127.8, 133.2, 135.4, 136.1, 139.7, 189.7; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 296 [M]<sup>+</sup> (5), 268 [M-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 251 [M-N<sub>2</sub>-OH]<sup>+</sup> (5), 151 [M-CN<sub>2</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100).
14. Zeller, K. P.; Meier, H.; Muller, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *749*, 178.
15. Rosenberg, M.; Yates, P.; Hendrickson, J. B.; Wolf, W. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2285.
16. Koskinen, A. M. P.; Muñoz, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 652.
17. Regitz, M.; Bartz, W. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1477.
18. McKervy, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2509.
19. Preparation of compound 3. A THF solution of the bromomagnesium derivative of the  $\alpha$ -diazoketone 1 (1 mmol) was prepared as described above, and after 30 min at  $-78^\circ\text{C}$  saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) was added to the reaction mixture. The product was extracted with ether ( $3 \times 10$  mL), the extract was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and the solvent was removed in vacuo to give compound 3 as a very unstable, red oil (62%). Selected spectral data for compound 3:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.13 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.19–7.36 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  55.0, 68.0, 127.1, 128.7, 128.7, 129.2, 129.2, 134.3, 197.8; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (25), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2108, 1732.
20. Preparation of compound 4. A solution of the bromomagnesium derivative of 1 (1 mmol) was prepared as described above. After 30 min at  $-78^\circ\text{C}$ , the cooling bath was removed, and after 12 h at room temperature, the reaction mixture was worked up as described for the synthesis of 3 above. The crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt 8:2) to afford a yellow solid (75%), mp  $128$ – $130^\circ\text{C}$ . Selected spectral data for compound 4:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.10 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  126.1, 127.6, 128.1, 128.1, 129.4, 129.4, 138.1, 140.6, 142.9; MS [EI+]  $m/z$  (RI%): 160 [M]<sup>+</sup> (30), 143 [M]<sup>+</sup> (50), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 1650.
21. Chen, X.; Schneller, S. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3727; See also (a) Yates, P.; Mayfield, R. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 145; (b) Crain, P. F.; McCloskey, J. A.; Lewis, A. F.; Schram, K. H.; Townsend, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 843; (c) Bertho, A.; Nussel, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *457*, 278.

Representación ORTEP del compuesto 193 (Datos Cristalográficos).



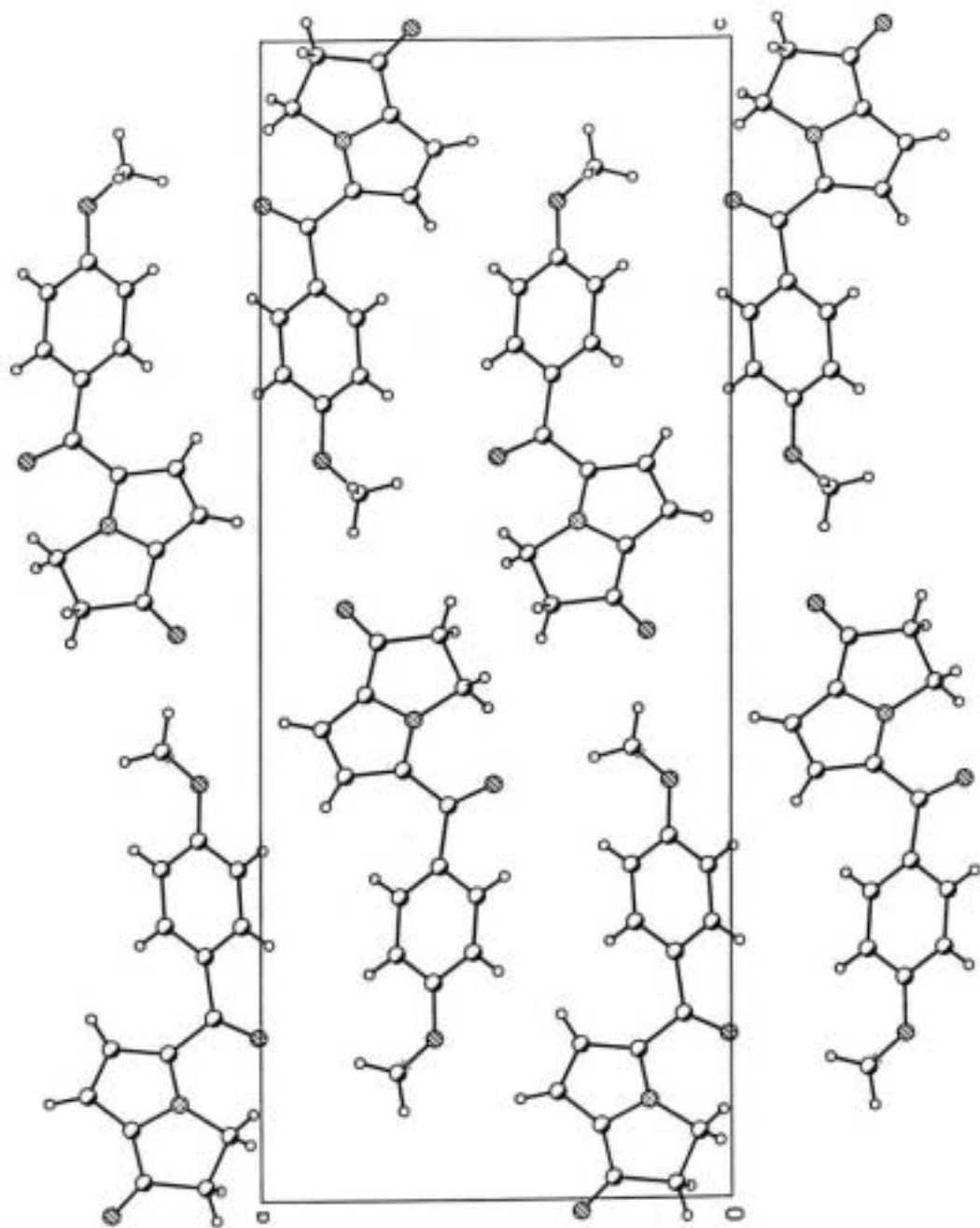


Table 1. Crystal data and structure refinement for **ECY-226**.

Identification code	03MGL253	
Project Title	<b>ECY-226</b>	
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N O <sub>3</sub>	
Formula weight	255.26	
Temperature	291(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pbca	
Unit cell dimensions	a = 11.323(1) Å	α = 90°.
	b = 7.8966(7) Å	β = 90°.
	c = 27.733(2) Å	γ = 90°.
Volume	2479.6(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.368 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.096 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1072	
Crystal size / shape / color	0.42 x 0.10 x 0.08 mm / Prism/ Colorless	
Theta range for data collection	2.32 to 24.99°.	
Diffractometer used /Scan Mode	Bruker Smart Apex AXS CCD area detector/ omega scans	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 9, -32 ≤ l ≤ 32	
Reflections collected	18758	
Independent reflections	2187 [R(int) = 0.0611]	
Completeness to theta = 24.99°	100.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2187 / 0 / 173	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.001	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0589, wR2 = 0.1199	
R indices (all data)	R1 = 0.0937, wR2 = 0.1345	
Largest diff. peak and hole	0.160 and -0.163 e.Å <sup>-3</sup>	
Solved by	SimonHO	

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for ECY-226.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3205(2)	3059(3)	4898(1)	86(1)
O(2)	45(2)	-499(2)	6414(1)	68(1)
O(3)	1311(2)	-913(2)	8607(1)	65(1)
N(1)	1746(2)	1149(2)	5851(1)	46(1)
C(2)	1975(2)	440(3)	6287(1)	48(1)
C(3)	3203(2)	418(4)	6336(1)	58(1)
C(4)	3696(2)	1139(4)	5930(1)	59(1)
C(5)	2773(2)	1597(3)	5633(1)	50(1)
C(6)	2513(2)	2442(4)	5183(1)	59(1)
C(7)	1185(2)	2426(4)	5126(1)	63(1)
C(8)	678(2)	1571(4)	5574(1)	58(1)
C(9)	1012(2)	-189(3)	6594(1)	49(1)
C(10)	1197(2)	-402(3)	7121(1)	44(1)
C(11)	2045(2)	462(3)	7385(1)	52(1)
C(12)	2120(2)	323(3)	7879(1)	52(1)
C(13)	1331(2)	-687(3)	8122(1)	48(1)
C(14)	486(2)	-1570(3)	7864(1)	54(1)
C(15)	407(2)	-1427(3)	7375(1)	51(1)
C(16)	2101(3)	59(4)	8895(1)	78(1)