



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA PREPARACIÓN
DE DIAZOCOMPUESTOS**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A:

LUIS ENRIQUE FLORES NAVARRETE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: SALINAS VAZQUEZ MARIA DEL RAYO

VOCAL: OLVERA LEON MARÍA DE LOS ANGELES

SECRETARIO: GARCIA CARRILLO MARIO ALFREDO

1er. SUPLENTE: NORIEGA NAVARRO ROXANA ISELA

2° SUPLENTE: FERNANDEZ GIJON CESAR AUGUSTO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

MARIO ALFREDO GRACÍA CARRILLO

(nombre y firma)

SUSTENTANTE:

LUIS ENRIQUE FLORES NAVARRETE

(nombre(s) y firma(s))

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN	9
<i>IMPORTANCIA DE LOS DIAZOCOMPUESTOS Y APLICACIONES</i>	9
<i>SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS, INCONVENIENTES Y REACTIVOS</i>	10
<i>REACCIÓN DE REGITZ</i>	11
<i>AGENTES DE TRANSFERENCIA</i>	11
<i>REACCIÓN DE WITTIG Y MANNICH</i>	12
<i>NUEVAS RUTAS DE SÍNTESIS Y MEJORAS A LA FORMA CLÁSICA</i>	12
OBJETIVOS	14
NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA PREPARACIÓN DE DIAZOCOMPUESTOS	15
<i>SÍNTESIS DE DIAZOÉSTERES, DIAZOCETONAS, DIAZOALDEHIDOS, DIAZOCOMPUESTOS CÍCLICOS, DIAZOAMIDAS Y DIAZODICARBONILOS</i>	15
<i>SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS USANDO AGENTES DE TRANSFERENCIA</i>	27
<i>SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS UTILIZANDO LA REACCIÓN DE REGITZ CON OTRAS REACCIONES COMO WITTIG, MANNICH Y LA TECNOLOGÍA SAFE</i>	34
<i>SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS USANDO ENZIMAS Y PROPUESTAS NOVEDOSAS</i>	37
IMPORTANCIA DEL TRABAJO MONOGRÁFICO.....	42
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44

ABREVIATURAS

p-ABSA = *p* – Acetamido bencen sulfonil azida ($C_8H_8N_4SO_3$)

$Cu(OAc)_2$ = Acetato de cobre ($C_4H_6O_4Cu$)

EtOAc = Acetato de etilo ($C_4H_8O_2$)

$Pd(OAc)_2$ = Acetato de paladio ($C_4H_6O_4Pd$)

HCl = Ácido clorhídrico

H_2SO_4 = Ácido sulfúrico

ATP = Adenosín trifosfato ($C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$)

H_2O = Agua

NaN_3 = Azida de sodio

ADT = 2-Azida-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazida ($C_5N_6H_6O_2$)

ADT' = 2-Amino-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazida ($C_5N_4H_8O_2$)

Bt = Benzotriazol ($C_6H_5N_3$)

$NaHCO_3$ = Bicarbonato de sodio

$CuBr$ = Bromuro de Cobre (I)

Br = Átomo de Bromo

Cs_2CO_3 = Carbonato de cesio

Ag_2CO_3 = Carbonato de plata

K_2CO_3 = Carbonato de potasio

Na_2CO_3 = Carbonato de sodio

CH_3CN = Cianuro de metilo o acetonitrilo

Cl = Átomo de cloro

MgCl₂ = Cloruro de magnesio

NaCl = Cloruro de sodio

DBU = 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (C₉N₂H₁₆)

DCM = Dicloro metano

CH₂Cl₂ = Dicloro metano

LDA = Diisopropilamida de litio (C₆H₁₄NLi)

DMAP = Dimetil amino piridina (C₇H₁₀N₂)

DMA = *N, N*- Dimetil anilina (C₈H₁₁N)

DMF = Dimetilformamida (C₃H₇NO)

DMSO = Dimetil sulfóxido (C₂H₆SO₂)

SiO₂ = Dióxido de silicio

Boc = Di-*ter*butil dicarbonato (C₉H₁₈O₃)

Azp J = Enzima alazopeptina J

AC_zp K = Enzima alazopeptina K

Azp L = Enzima alazopeptina L

Crem = Enzima CreM

Sn = Estaño metálico

EtOH = Etanol

Et = Etilo (C₂H₅)

WEB = Extracto de ceniza de platano

C₆H₅ = Fenilo

TBAF = Fluoruro de tributil amonio (C₁₂H₂₇NF)

°C = Grados Celsius

NaOH = Hidróxido de sodio

iPrOH = Isopropanol (C_3H_8O)

MeOH = Metanol (CH_3OH)

Me = Metilo (CH_3)

CH_3ONa = Metóxido de sodio

NO_2^- = Nitrito

$NaNO_2$ = Nitrito de sodio

$h\nu$ = Ondas electromagnéticas

CaO = Óxido de Calcio

Ag_2O = Óxido de plata

O_3 = Ozono

$PMPNH_2$ = *p*-Anisidina (C_7H_9NO)

SAFE = Tecnología de síntesis libre de sulfonil azidas

Na = Átomo de sodio

Na_2SO_4 = Sulfato de sodio

DFT = Teoría del funcional de la densidad

t-Bu = *Ter*-butilo (C_4H_9)

TBDMS = *Ter*-butil di metil sililo (SiC_6H_{15})

Boc_1 = *Ter*butoxi carbonil

t-BuONa = *Ter*butóxido de sodio (C_4H_9ONa)

$AgBF_4$ = Tetrafluoroborato de plata

THF = Tetra hidro furano (C_4H_8O)

TMS = Tetrametil silano (SiC_4H_{12})

$[Pd(PPh_3)_4]$ = Tetra-trifenil fosfina Paladio

Ts = Tosilo ($C_7H_7SO_3$)

TBS = Tributil sililo ($C_{12}H_{27}Si$)

Et_3N = Trietil amina ($C_6H_{15}N$)

PPh_3 = Trifenil fosfina ($C_{18}H_{15}P$)

Tf = Triflato (CF_3SO_3)

$Sc(OTf)_3$ = Triflato de escandio ($C_3F_9S_3O_9Sc$)

$Zn(OTf)_2$ = Triflato de Zinc ($C_2F_6S_2O_6Zn$)

$P(2 - Fu)_3$ = Tri (furan-2-il) fosfina ($C_{12}H_9O_3P$)

TIPS = Tri *isopropil* silano (SiC_9H_{21})

I = Átomo de Yodo

MgI_2 = Yoduro de magnesio

KI = Yoduro de potasio

RESUMEN

En este trabajo se realizó una revisión extensa en publicaciones científicas desde el año 2012 hasta el 2021 para la preparación de diazocompuestos y presentar su potencial como una materia prima esencial en la síntesis orgánica de compuestos con actividad biológica y como bloques de construcción de macromoléculas. Mismos que fueron agrupados según sus características y con base a su antigüedad de forma creciente para mostrar el avance logrado.

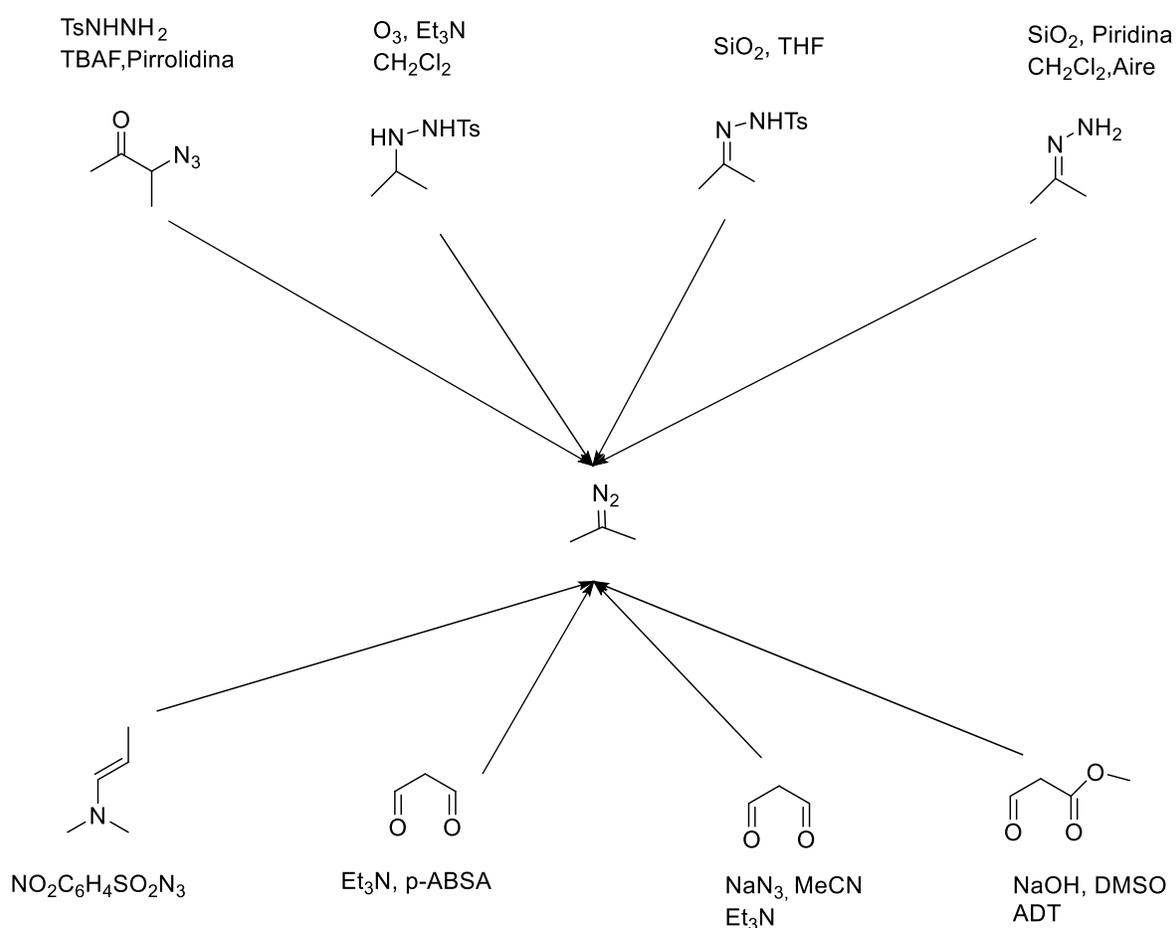


Figura 1. Algunas rutas de obtención de diazocompuestos reportadas en este trabajo

INTRODUCCIÓN

IMPORTANCIA DE LOS DIAZOCOMPUESTOS Y APLICACIONES

Desde el descubrimiento del diazo metano y de los compuestos α – *diazocarbonilos* los diazocompuestos se utilizan a menudo en reacciones fotoquímicas o con metales de transición para generar intermediarios y formar enlaces C-C, C-O y C-N, se han reportado numerosas y versátiles transformaciones relacionadas a la formación de estos enlaces, en nuestros días las reacciones que utilizan compuestos diazo carbonilos han sido el centro de interés de los químicos dedicados a la síntesis orgánica debido a su gran variedad de aplicaciones y la facilidad para dirigir la adición de moléculas simples en moléculas con mayor complejidad.⁷

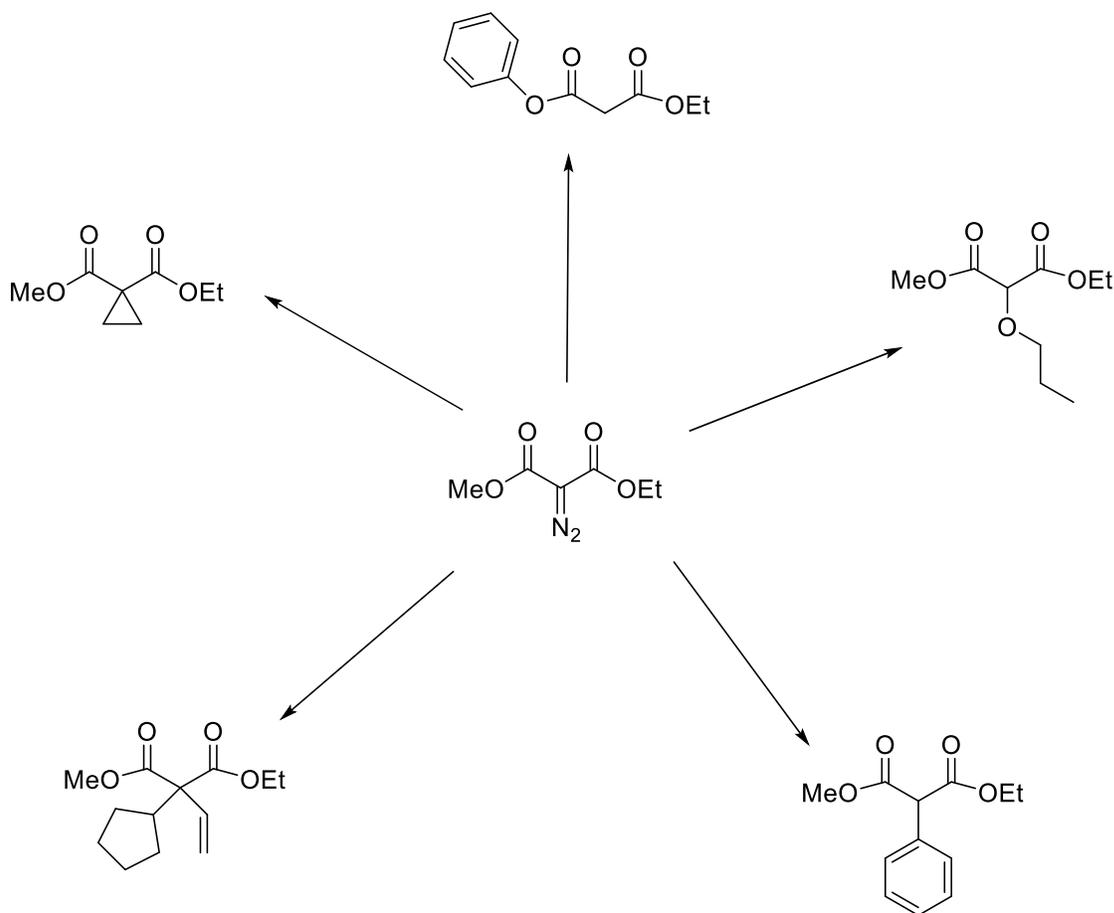


Figura 2. Diferentes rutas de síntesis que involucran diazocompuestos.

Dentro de las diversas rutas de síntesis de diazocompuestos se encuentran la diazotización de aminas primarias, diazo transferencia en compuestos carbonílicos, descomposición u oxidación de hidrazonas, re-arreglo de compuestos de nitrógeno y la misma alquilación o sustitución de diazocompuestos previamente sintetizados,

Los diazocompuestos están presentes en diversos productos naturales y en aminoácidos que muestran una actividad de antimicrobios y antitumoral única, en la práctica se ha observado que estos son compatibles con los sistemas biológicos y existe una gran demanda de ciclopropanos con estructuras complejas dentro de la industria farmacéutica debido a su extensa gama de aplicaciones, por lo tanto, existe un gran interés en diseñar y desarrollar estrategias de síntesis y los diazocompuestos han sido una pieza importante como materia prima de estos compuestos.¹⁵

SINTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS, INCONVENIENTES Y REACTIVOS

La forma habitual para llegar a este tipo de compuestos ha sido la Reacción de Regitz, que utiliza azidas como fuente del grupo diazo, También se han utilizado moléculas con la capacidad de actuar como agentes de transferencia que transfieren al grupo diazo a la molécula de interés. Además, se ha reportado el resultado de combinar esta ruta de síntesis con reacciones tipo Mannich o Wittig para obtener mayor variedad de diazocompuestos.²⁴

REACCIÓN DE REGITZ

Una de las formas de sintetizar diazocompuestos más comunes es la reacción de Regitz, la cual consiste en una transferencia directa del grupo diazo usando tosil azida en medio básico, como muestra el siguiente esquema.⁴

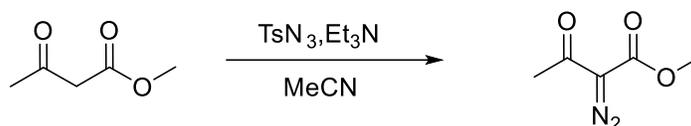


Figura 3. Formación de diazocompuestos de Regitz.

Los principales inconvenientes de esta reacción son:

- 1- Solo funciona con compuestos di carbonílicos, si solo hay un carbonilo se debe añadir un sustituyente extra ya sea carbonilo o enol.
- 2- Las bases usadas como medio de reacción pueden ser muy caras y de difícil síntesis, comúnmente se usan aminas terciarias, amiduros o bases de litio.
- 3- Las azidas son compuestos esenciales en esta reacción, sin embargo, su manejo es complicado al generar subproductos tóxicos y ser potencialmente explosivas.

AGENTES DE TRANSFERENCIA

De forma general, la forma más común de sintetizar diazocompuestos es mediante agentes de transferencia. Este método consiste en utilizar moléculas que contengan al grupo azida o bajo ciertas condiciones de pH y con ciertos reactivos puedan generarlo para traspassarlo a la molécula de interés. La principal desventaja al igual que la reacción de Regitz, son los subproductos peligrosos y el costo de los reactivos. Además, que no todos los tipos de compuestos carbonílicos son susceptibles a esta transferencia o no se puede controlar la dirección de la transferencia del grupo diazo.³⁰

REACCIÓN DE WITTIG Y MANNICH

Algunas de las reacciones que se pueden combinar con la síntesis de diazo compuestos para dar mayor variedad de productos son la reacción de Wittig y de Mannich, dentro de este trabajo se encuentran un par de ejemplos de esta novedosa síntesis.

El esquema de la reacción de Wittig y Mannich es el siguiente.

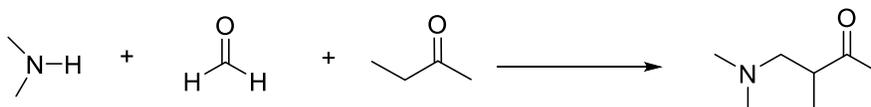


Figura 4. Reacción de Mannich.



Figura 5. Reacción de Wittig.

NUEVAS RUTAS DE SÍNTESIS Y MEJORAS A LA FORMA CLÁSICA

Dentro de los avances para disminuir los inconvenientes de la reacción de Regitz, para sintetizar diazocompuestos, ha sido la introducción de polímeros como el poliestireno en forma de catalizador, además del uso de aminas en disolución acuosa como sustituto del diclorometano y de los disolventes orgánicos comunes, dando buenos resultados y ampliando un campo de trabajo más ecológico, además, para contrarrestar las consecuencias de la utilización de sulfonil azidas, se desarrolló una metodología libre de ellas usando cloruro de carboxi bencen sulfonilo y azida de sodio en medio acuoso, este método da lugar a un producto de alta pureza y sin riesgos durante su preparación, dicho método se continúa estudiando para sustituir la forma convencional de utilizar agentes de transferencia del grupo diazo.⁴¹

Por otro lado, un factor de avance en la síntesis de diazocompuestos a gran escala ha sido la optimización de los procesos de transferencia de masa y de calor dentro de los reactores continuos para controlar la cantidad y actividad de los subproductos tóxicos comúnmente generados en la utilización de agentes de transferencia del grupo diazo, también se asegura la estabilidad de los intermediarios de reacción para evitar la descomposición de la materia prima.

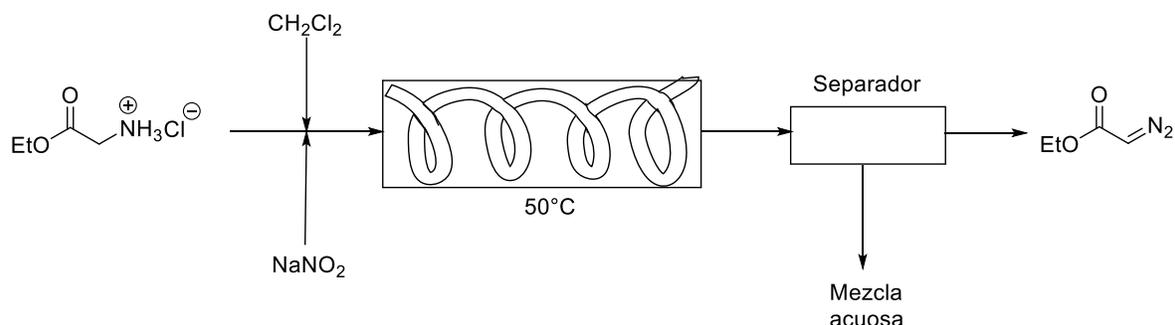


Figura 6. Síntesis en flujo continuo de diazocompuestos.

Hasta ahora se han encontrado más de 200 productos naturales con enlaces N-N, gran parte de ellos han mostrado interesantes actividades biológicas, como antitumorales o antimicrobianos, el mecanismo de formación de estos enlaces de forma natural aun no es conocida del todo, sin embargo, si se conocen enzimas que realizan este proceso y han sido un gran avance dentro de la biosíntesis orgánica en donde está involucrado el grupo diazo.⁵⁰

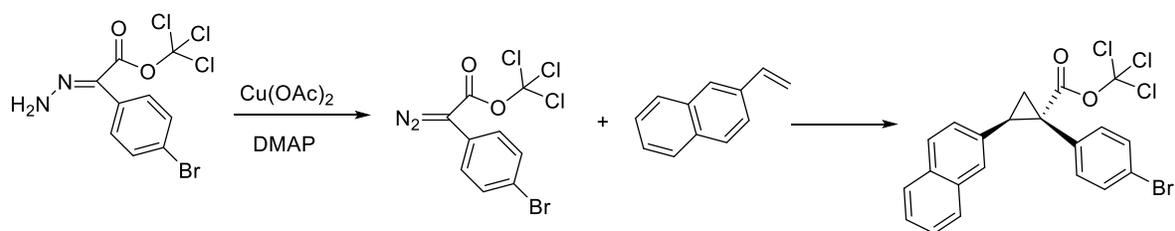


Figura 7. Síntesis de un ciclopropano de interés biológico usando diazocompuestos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Recopilar la literatura científica relacionada a la mejora y creación de rutas de síntesis de diazocompuestos desde el año 2012 hasta el 2021.

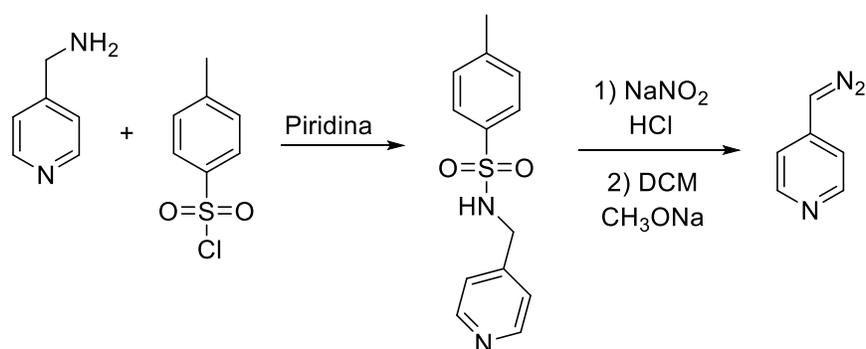
OBJETIVOS PARTICULARES

- Informar de las metodologías de preparación de las síntesis para diazocetonas, diazoésteres, diazoamidas, entre otras.
- Enfatizar los avances de los desarrollos en la preparación de los diazocompuestos.
- Para algunas síntesis, mencionar la aplicación directa que se ha tenido de los diazocompuestos preparados.
- Mostrar aquellas metodologías que sean amigables con el medio ambiente y que han sustituido reactivos difíciles de manejar por otros más amigables y seguros.
- Indicar la importancia de los diazocompuestos en la química orgánica como materia prima esencial en moléculas complejas.

NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA PREPARACIÓN DE DIAZOCOMPUESTOS

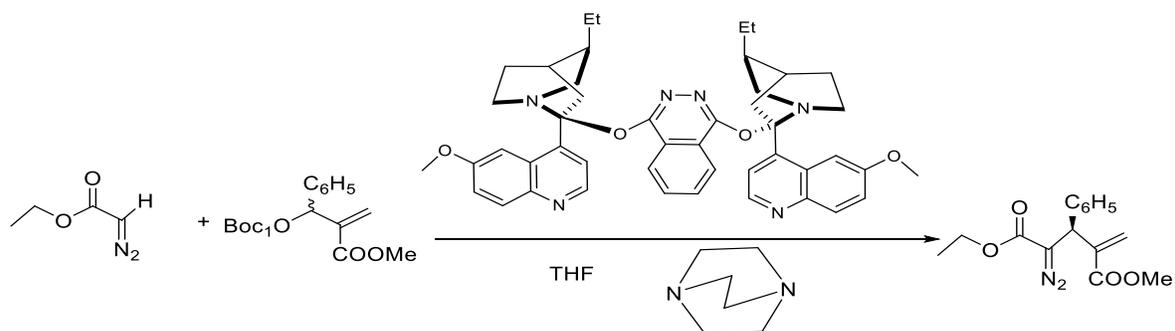
SÍNTESIS DE DIAZOÉSTERES, DIAZOCETONAS, DIAZOALDEHIDOS, DIAZOCOMPUESTOS CÍCLICOS, DIAZOAMIDAS Y DIAZODICARBONILOS

Precedentemente, en el año 2012, se mostró una ruta sintética de diazocompuestos de 3 pasos de reacción utilizando nitrito de sodio. En el artículo se sintetizó una prostaglandina con actividad biológica para determinar la concentración de ciertas sustancias en el organismo¹.



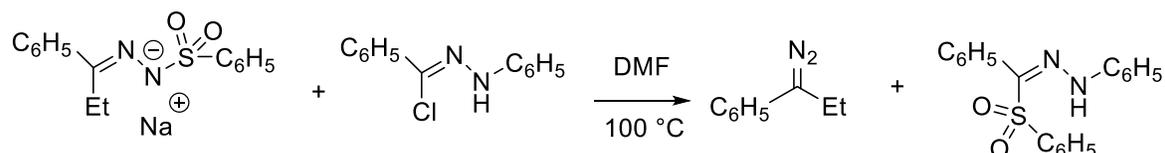
Esquema 1. Síntesis de diazometil piridina mediante una secuencia de 3 pasos de reacción.

Comenzando en el año 2013, en la Universidad de Nanjing, China, un grupo de investigadores reportó un método de alquilación de diazoésteres utilizando un catalizador orgánico, dando como resultado buenos rendimientos y excelente enantioselectividad. Este descubrimiento abre las puertas a desarrollar nuevas rutas de síntesis en los próximos años².



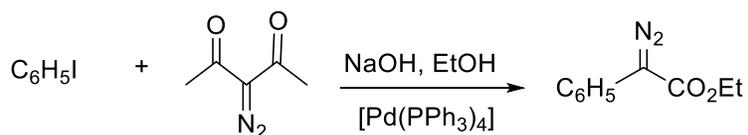
Esquema 2. Alquilación de diazoésteres de Zhu.

Continuando en el año 2014, un eficiente método para obtener diazocompuestos fue publicado por la Universidad de Azad, en Iran. Se utilizaron sales de aril sulfonil hidrazonas que fueron preparadas previamente mediante compuestos carbonílicos³.



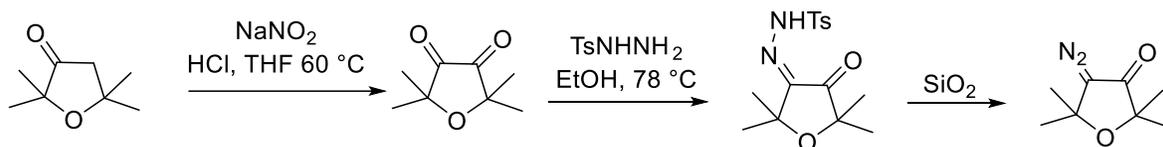
Esquema 3. Síntesis de diazocompuestos de Khalili.

Además, en la Universidad de Pekin, China, se publicó la adición de un yoduro de arilo a un compuesto diazo dicarbonílico en condiciones normales usando un complejo de Paladio como catalizador. Este método resultó ser altamente eficiente y amplió las posibilidades para diversos tipos de compuestos. Se continúa el estudio de esta reacción con diversos grupos funcionales para poder expandir sus aplicaciones⁴.



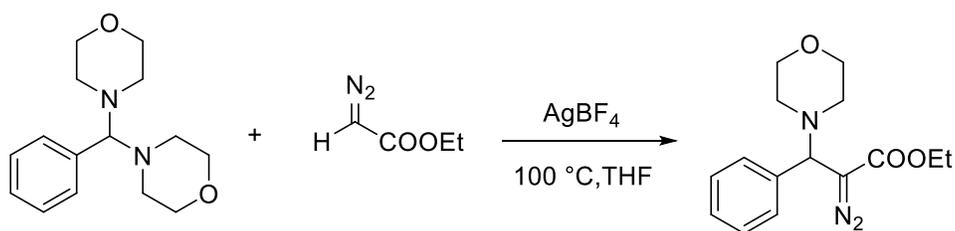
Esquema 4. Síntesis de diazocompuestos de Wang empleando un catalizador de paladio.

En el año 2015, se publicó una ruta de síntesis amigable con el medio ambiente al no utilizar compuestos tóxicos como el benceno, el Óxido de selenio y óxido mercuroso. En ella se logró sintetizar diazocetonas cíclicas, que son precursoras de moléculas con actividad biológica⁵.



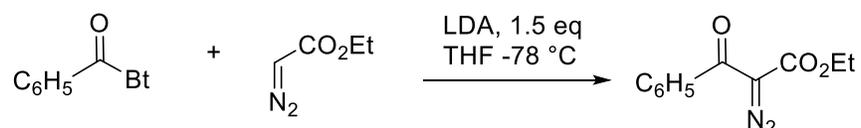
Esquema 5. Síntesis de diazocompuestos cíclicos de Nikolaev.

En el año 2016 se desarrolló una síntesis de β – amino – α – diazo esterés mediante una sustitución nucleofílica catalizada por un compuesto de plata. Este nuevo método funciona para una amplia variedad de aminas, la cantidad de catalizador es mínima y emplea materias primas comunes y fáciles de conseguir⁶.



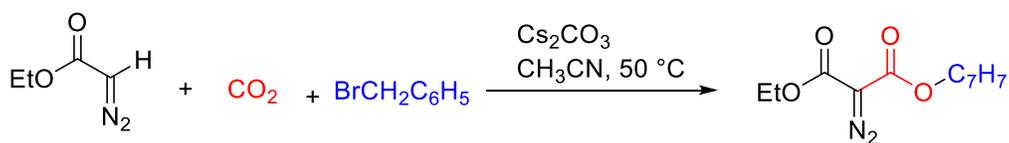
Esquema 6. Síntesis de diazocompuestos por una sustitución nucleofílica.

En ese mismo año, el equipo de Rastogi informó una novedosa y eficiente forma de sintetizar compuestos α – diazo – β ceto ésteres mediante la acilación de diazo ésteres con *N*-acil benzotriazoles, esta metodología continúa estudiándose para crear diazocompuestos que después serán utilizados como materia prima de moléculas de interés, una ventaja que ofrece esta síntesis es poder reutilizar la materia prima que no reaccionó⁷.



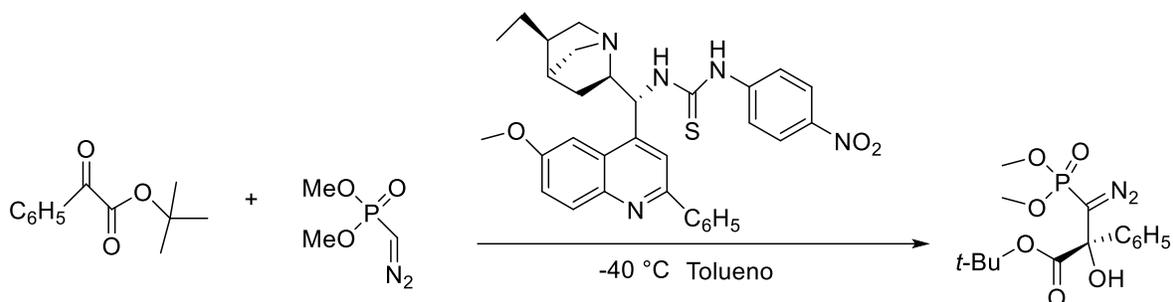
Esquema 7. Síntesis de α – diazo – β cetoésteres de Rastogi.

En la Universidad de Beijing, China, en el año 2017 el equipo de Fanyang M. describió la carboxilación de compuestos diazocarbonílicos con dióxido de carbono y bromuro de bencilo. La reacción ocurre a temperatura ambiente y presión atmosférica mostrando una alta reactividad y poca diversificación, con rendimientos arriba del 99%⁸.



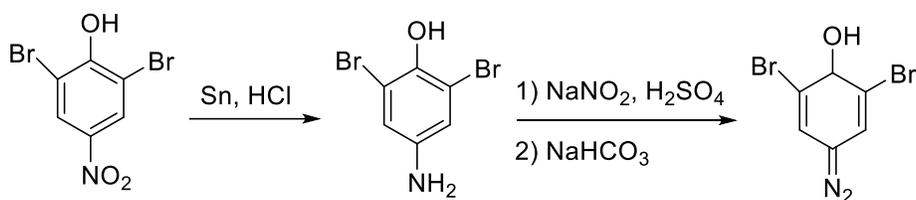
Esquema 8. Carboxilación de diazocompuestos.

En la universidad de Chongqing, China se informó de una metodología para obtener compuestos α - *Diazo* - β - *hidroxi fosfonatos* a partir de α - *ceto ésteres* y diazo metil fosfonatos. El producto de esta reacción contiene varios grupos funcionales que pueden servir como materia prima de compuestos quirales con potencial para la actividad biológica y farmacéutica con un rendimiento de reacción mayores al 99%⁹.



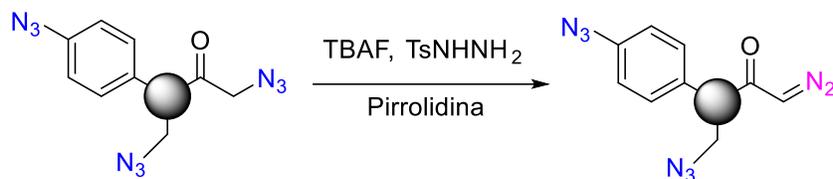
Esquema 9. Síntesis asimétrica de diazofosfonatos.

En la universidad de Rusia, se publicó una ruta de síntesis de diazocompuestos partiendo de nitro fenoles bromados, como primer paso, se redujo el grupo nitro a un grupo amino para después generar el grupo diazo en dos pasos de reacción. Estas moléculas de diazocompuestos se pueden usar como bloques de construcción de compuestos cíclicos de interés biológico¹⁰.



Esquema 10. Síntesis de diazo quinonas polibromadas.

Posteriormente, en el año 2018, el equipo de Hiroki Tanimoto reportó una conversión de grupos alquil azida en la posición alfa a un carbonilo en diazocompuestos. Dicha transformación sucede a través de la eliminación de nitrógeno molecular, seguido por la formación y descomposición de una hidrazona. Este método expande la eficiencia y disponibilidad de grupos diazo¹¹.



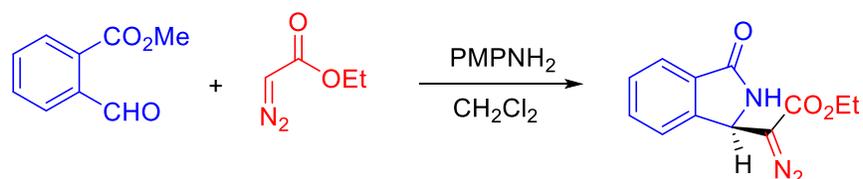
Esquema 11. Conversión de azidas en diazocompuestos.

El grupo de investigadores de Pace mostraron la adición de aminas aromáticas a compuestos α -halo diazocetonas en presencia de óxido de calcio. Esta metodología tiene un alcance en situaciones similares utilizando aminas aromáticas secundarias¹².



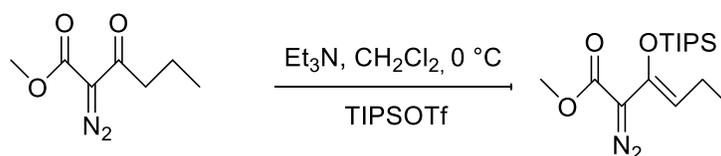
Esquema 12. Adición de aminas a α -halo diazocetonas.

El grupo de investigadores del departamento de Química de Bhopal, India, mostraron en el año 2019 la síntesis de *isoindoles* con un grupo diazo como sustituyente, usando como catalizador un ácido de Bronsted a partir de aldehídos aromáticos y diazoacetato de etilo con un rendimiento mayor al 99%¹³.



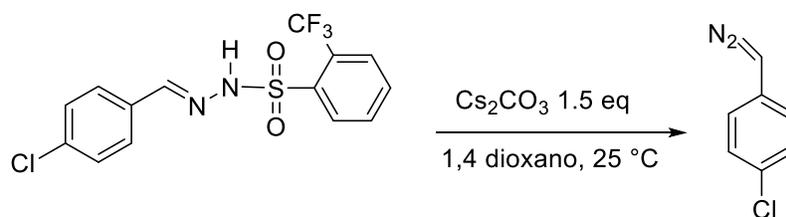
Esquema 13. Síntesis de diazo *isoindoles*.

Por otra parte, en el departamento de Química de la Universidad de Texas, se desarrolló una forma de sintetizar diazocompuestos protegidos por TIPS, esto permite que reacciones posteriores a la adición sigan una estereoquímica definida, dentro del artículo se habla de una ciclopropanación para utilizar los diazocompuestos preparados por esta metodología¹⁴.



Esquema 14. Generación de diazocompuestos protegidos por TIPS.

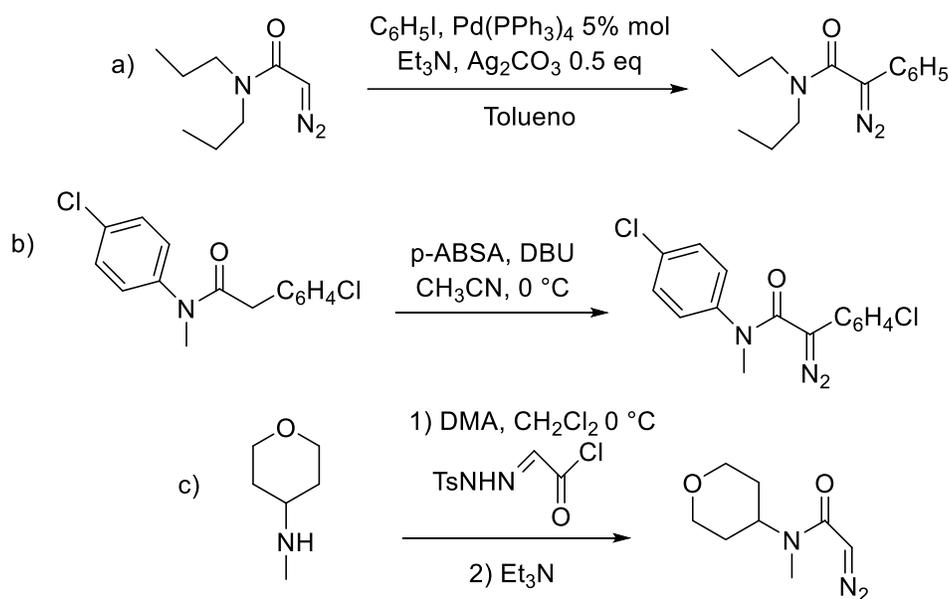
Se publicó un estudio detallado sobre las sulfonil hidrazonas ($-NNHSO_2$) y su descomposición en diazocompuestos usando una base y condiciones de temperatura ambiente. Este trabajo busca identificar los mejores sustratos para este cambio y poder obtener diazocompuestos con actividad biológica y con alta pureza¹⁵.



Esquema 15. Estudio de sulfonil hidrazonas y su transformación en diazocompuestos.

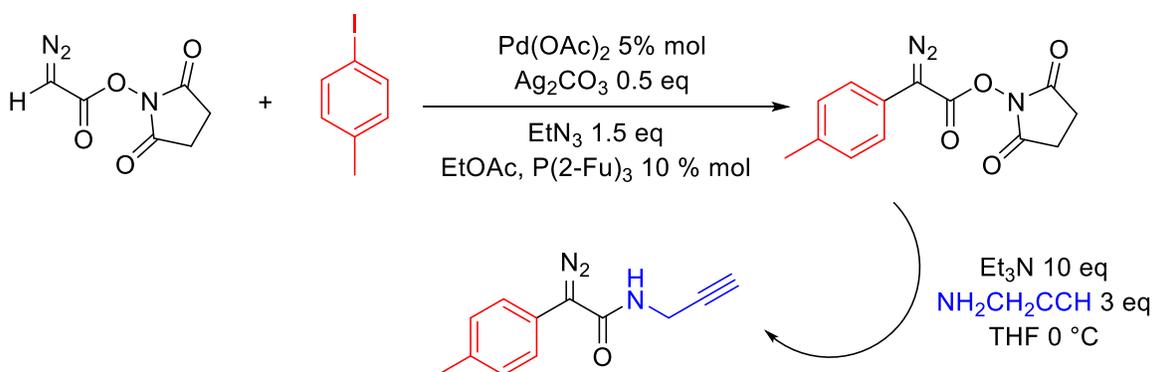
En otro laboratorio de investigación a principios del año 2020, se descubrió una síntesis de pequeñas moléculas de diazoamidas que servirían como bloques de construcción para moléculas más grandes, dentro del artículo se trabajan 3 formas de sintetizar diazocompuestos¹⁶.

- 1- La primera de ellas es una sustitución sobre una α – *Diazo acetoamida* utilizando un haluro de fenilo y un catalizador de paladio (esquema 16a)
- 2- La segunda, se trata de una transferencia del grupo diazo en una amida utilizando *p*-ABSA y DBU como base (Esquema 16b)
- 3- La última ruta involucra una acilación y eliminación utilizando una tosil hidrazona (Esquema 16c)



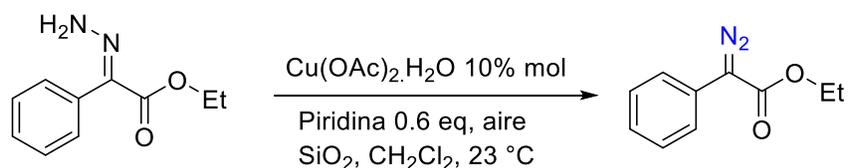
Esquema 16. Síntesis de diazoamidas mediante el método de Nelson.

El grupo de Raines, en el año 2021 publicó una forma de sintetizar compuestos α - aril - α - diazoamidas en dos pasos de reacción, el primer paso es una arilación catalizada por paladio seguida por una aminólisis y alquilación. Esta reacción se puede realizar en medio acuoso y permite la aplicación de los diazocompuestos en la ciencia de la bioquímica¹⁷.



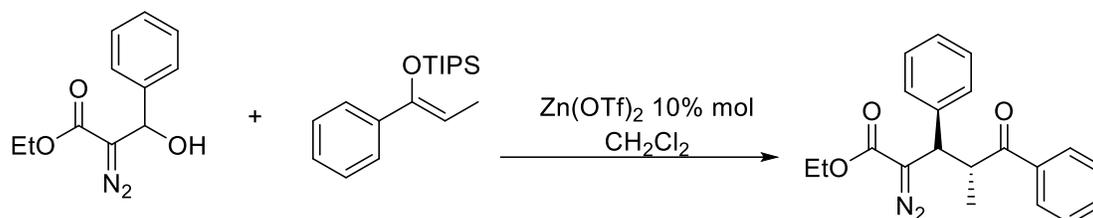
Esquema 17. Síntesis de diazocompuestos de Raines.

En otro laboratorio de investigación, el equipo de Davies y Stahl enseñaron un método para obtener diazocompuestos a partir de la oxidación aeróbica de hidrazonas utilizando aire y un catalizador de acetato de cobre con piridina. Este proceso ocurre a temperatura ambiente en minutos, generando agua como subproducto. El proceso consigue sintetizar compuestos diazoésteres, diazocetonas y diazoamidas. La piridina actúa como un disolvente para el acetato de cobre y permite al cobre oxidar a la hidrazona, este proceso no se puede lograr por diazo transferencias ordinarias¹⁸.



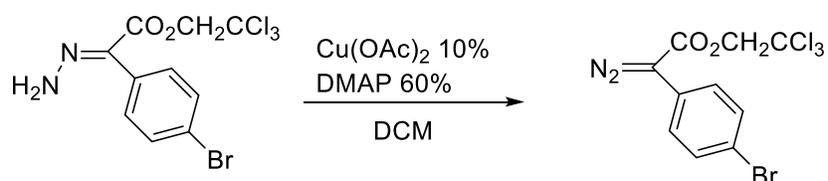
Esquema 18. Oxidación de hidrazonas utilizando aire.

Los investigadores Brewer M. y Howard E. exhibieron la formación de 1,5-dicarbonil 2-diazocompuestos mediante la reacción de enoxilsilanos con compuestos β - hidroxil - α - diazocarbonilos. Esta reacción funciona con una variedad de grupos funcionales incluidos grupos protectores y tiene rendimientos superiores al 99%, con alta diastereoselectividad 20:1¹⁹.



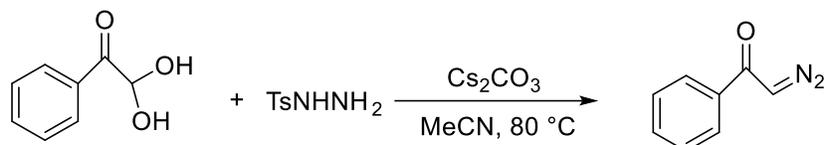
Esquema 19. Síntesis de diazocompuestos de Brewer.

En el trabajo del grupo de investigación de Davies H. se destacó las condiciones de reacción para la preparación de diazocompuestos a partir de hidrazonas usando una columna de sílice con acetato de cobre y empleando como disolvente agua y DMAP²⁰.



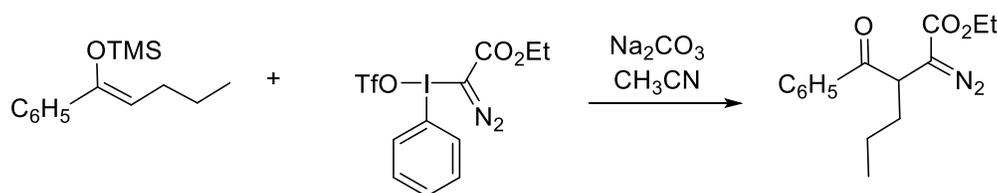
Esquema 20. Oxidación de hidrazonas de Davies.

A comienzos del año 2021 en la Universidad de Calcutta, India, se mostró una ruta de síntesis para una ciclopropanación, pero como un paso previo, hay una síntesis de diazocompuestos, la cual toma como materia prima un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y tosilhidrazina en medio básico. Se tienen condiciones de reacción libres de metales de transición y las materias primas a utilizar son de fácil acceso²¹.



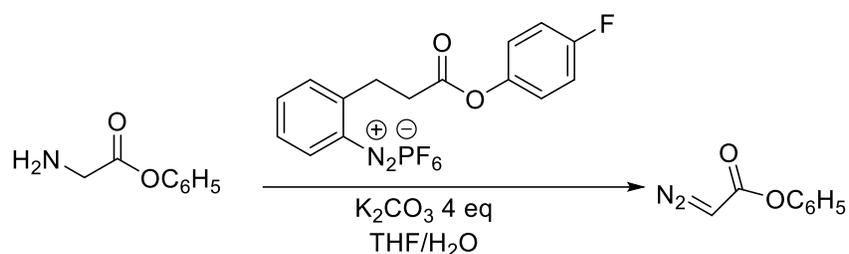
Esquema 21. Síntesis de diazocompuestos en medio básico, empleando Cs_2CO_3 .

Se presentó en el año 2021 la primera diazometilación electrofílica de compuestos ceto con trimetilsilano utilizando un agente de yodo. Este inusual grupo de diazocompuestos abre la puerta a explorar nuevas metodologías de síntesis para obtener eslabones dentro de las estructuras moleculares que tendrían varias aplicaciones, en el artículo se describe su uso para sintetizar un ciclopropano de interés farmacológico²².



Esquema 22. Síntesis de diazocompuestos usando un agente de yodo.

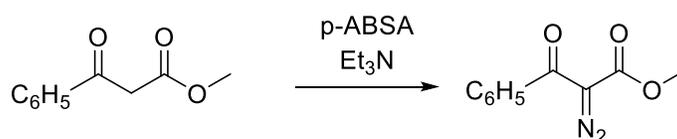
A mediados del año 2021, el grupo de Ho-Hsuan C. enseñaron un nuevo y universal agente de transferencia para una directa y efectiva transformación de compuestos alfa amino carbonilos en alfa diazocompuestos. Este procedimiento se da en un solo paso de reacción y también se puede usar para preparar α -diazopéptidos²³.



Esquema 23. Transferencia directa del grupo diazo con un nuevo agente de transferencia.

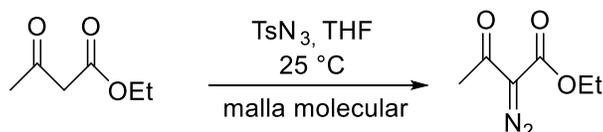
SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS USANDO AGENTES DE TRANSFERENCIA

En otro laboratorio de investigación del grupo de Nikolaev se publicó en el 2013 la síntesis de diazocompuestos usando un agente de transferencia del grupo diazo como una alternativa eficiente de síntesis para diversas moléculas de interés biológico y farmacológico²⁴.



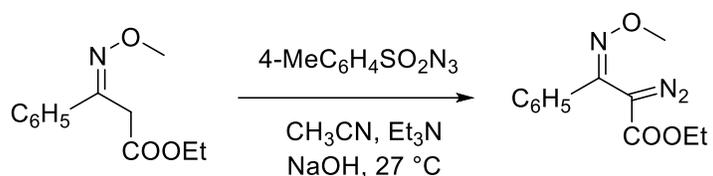
Esquema 24. Agente de transferencia del grupo diazo.

En el año 2014 se comunicó la formación de diazocompuestos 1,3-dicarbonílicos usando tosílazida como agente de transferencia y malla molecular como catalizador en condiciones de reacción accesibles dando buenos rendimientos. A pesar de utilizar un catalizador heterogéneo, no fue complicado retirarlo del producto final, porque con una filtración se puede separar, lo que permite reutilizarlo en varias ocasiones²⁵.



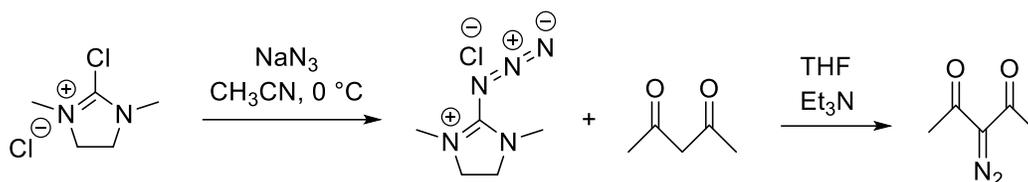
Esquema 25. Síntesis clásica por transferencia del grupo diazo.

Por primera vez, en el año 2015, se informó del efecto de utilizar hidróxido de sodio y trietil amina en la reacción de transferencia del grupo diazo, esta sinergia dio como resultado una mejora en la obtención directa de diazoésteres en un solo paso de reacción como un método simple y de bajo costo²⁶.



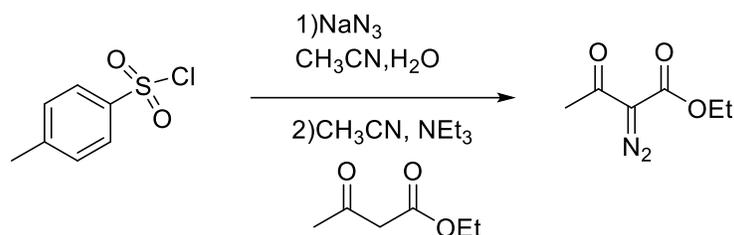
Esquema 26. Mejora de la reacción de diazo transferencia en medio básico.

El investigador Mitsuru Kitamura encontró un eficiente agente de transferencia del grupo diazo proveniente de un derivado del imidazol junto con azida de sodio, con esto se publicó la formación de diazocompuestos 1,3-dicarbonílicos en condiciones básicas. Además, se mostraron buenos rendimientos de reacción sin usar catalizadores metálicos. Esta metodología es compatible con diversos compuestos y se continúa trabajando para explorar nuevas posibilidades de síntesis²⁷.



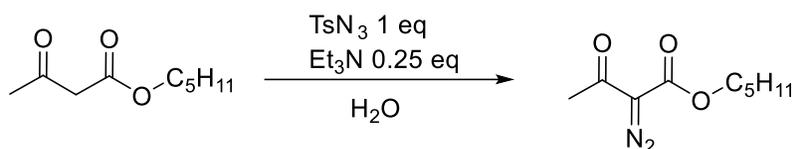
Esquema 27. Transferencia del grupo diazo de Kitamura.

A principios del año 2016 se exploró la utilización de tosil azidas formadas *in-situ* como agentes de transferencia del grupo diazo, utilizando pequeñas cantidades de sustrato en un reactor por lotes y lograr generar diazocompuestos con una pureza mayor al 98%, las condiciones de reacción permiten controlar el calor desprendido por la reacción exotérmica y evitar que las azidas sean un agente químico con un potencial de riesgo de explosión y se aseguró que al final de la reacción no quedaran residuos de agentes de transferencia de grupo diazo²⁸.



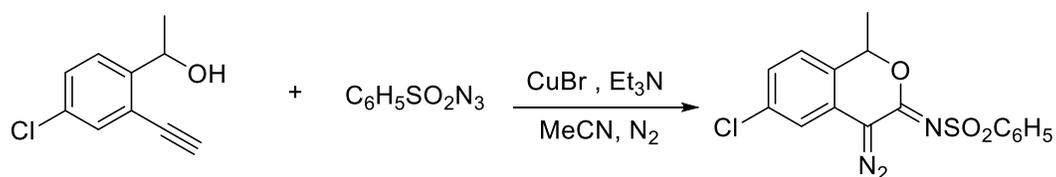
Esquema 28. Transferencia del grupo diazo usando tosil azidas generadas *in-situ*

Posteriormente, se comunicó un método de transferencia de grupo diazo eficiente y amigable al ambiente a partir de compuestos β - *cetoésteres* , utilizando tosilazida soportada en poliestireno y empleando una cantidad mínima de catalizador. Este método mejora la manera tradicional de generar diazocompuestos al usar reactivos seguros, disolventes no inflamables y una manera más simple de trabajar al no requerir procesos de purificación extras al final de la reacción²⁹.



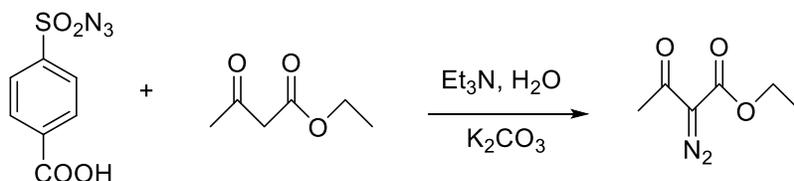
Esquema 29. Transferencia del grupo Diazo de Collins.

Más tarde en el año 2017, en la universidad Chejiang, en China, se informó de una nueva, eficiente y conveniente forma de preparar diazoiminas cíclicas, usando bromuro de cobre (I) como catalizador y 1-(etnilfenil) metanoles. La investigación, reporta, además, un procedimiento para elaborar triazoles a partir de las diazoiminas que funciona con una diversidad de aminas, y se está trabajando en desarrollar un mecanismo de reacción y aplicaciones a estos bloques de construcción³⁰.



Esquema 30. Síntesis de diazoiminas con CuBr.

En el año 2019, se reportó la preparación y uso de un agente de transferencia del grupo diazo que tiene el potencial de ser una alternativa a varios agentes disponibles en la industria farmacéutica asociados a riesgos en su utilización. Este agente químico es de bajo costo, seguro, efectivo con una amplia variedad de sustratos y no requiere de purificación posterior³¹.



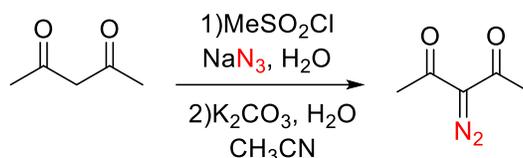
Esquema 31. Síntesis de diazocompuestos usando un agente de transferencia soluble en agua y de bajo costo.

Ese mismo año, se publicó una metodología para generar diazocompuestos sin usar sulfonil azidas ($-SO_2N_3$) ya que estos agentes de transferencia del grupo diazo son potencialmente explosivos. En este artículo se utilizó la reacción de Regitz empleando azida de sodio y cloruros de sulfonilo para generar *in-situ* los agentes de transferencia del grupo diazo y preparar una amplia variedad de diazocompuestos³².



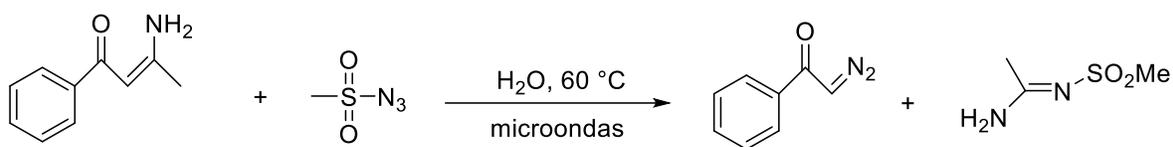
Esquema 32. Transferencia del grupo diazo sin el uso de sulfonil azidas.

Recientemente en el año 2020, el grupo de investigadores de Krasavin, mostró una forma de sintetizar diazocompuestos con alta pureza y buen rendimiento empleando metilazidas generadas *in-situ*. Con esta metodología se reduce el impacto ambiental consecuencia de la síntesis clásica de estos compuestos a nivel industrial y su alta pureza permite realizar transformaciones subsecuentes³³.



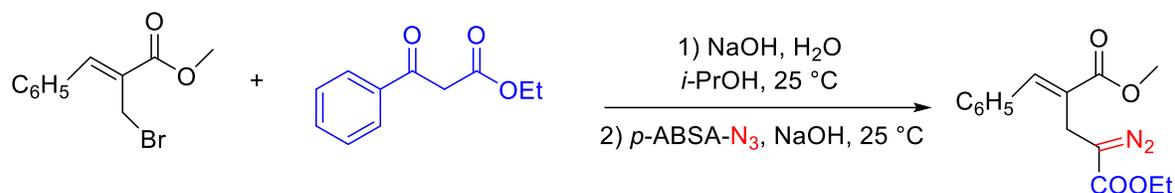
Esquema 33. Síntesis de diazocompuestos empleando metilazidas generadas *in-situ*.

Adicionalmente, se publicó la reacción entre sulfonil metilazidas y enaminonas para formar diazocetonas, esta metodología usa agua como disolvente y microondas para promover la reacción, además de ser una metodología verde, tiene la ventaja de ser sustentable y libre de catalizadores. Esta nueva metodología se continúa estudiando para formar una mayor variedad de diazo cetonas³⁴.



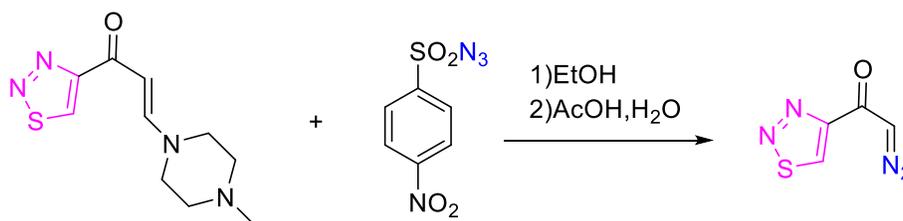
Esquema 34. Síntesis de diazocompuestos usando microondas.

Además, se descubrió una novedosa síntesis de compuestos diazocarbonilos a partir de un bromuro de alilo y una reacción de transferencia del grupo diazo. Dentro de las ventajas de este método está el uso de materias primas accesibles y de bajo costo, el empleo de disolventes no tóxicos y un medio de reacción simple. La utilidad de estos compuestos está en formar estructuras cíclicas de interés biológico con altos rendimientos³⁵.



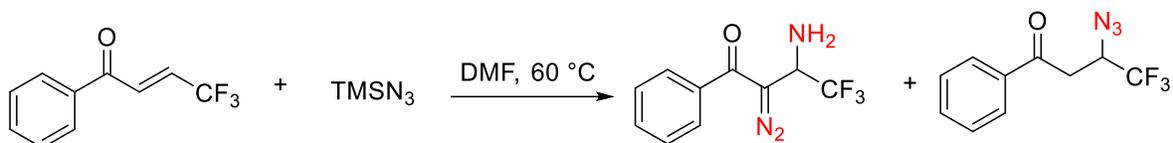
Esquema 35. Síntesis de diazocompuestos desarrollada por Sá.

Posteriormente, se reportó que la reacción de una clase de azoles con sulfonil azidas genera una mezcla de dos pares de compuestos. Una de ellas es una pareja de triazoles con sulfonamidas y la otra de diazocetonas con *N* sulfoamidinas debido a la competencia entre ambas reacciones se genera la mezcla. Este problema se resolvió utilizando enaminonas solubles en agua, lo cual ayudó a desarrollar métodos para sintetizar cada par de compuestos por separado. Adicionalmente se hicieron cálculos usando DFT (Teoría de funcionales de la densidad), un método de cálculo en mecánica cuántica para poder construir el mecanismo de reacción para este proceso³⁶.



Esquema 36. Síntesis de diazo azoles utilizando enaminas.

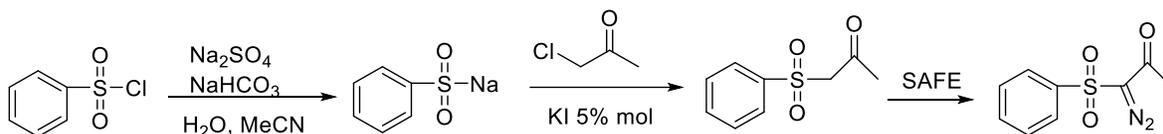
Una manera muy interesante para preparar moléculas con el grupo diazo fue desarrollada por el equipo de investigadores de Yu L. que publicó un método simple y práctico para generar diazocompuestos a partir de cetonas β -fluoro alquil- α,β -insaturadas sin la necesidad de utilizar catalizadores metálicos u orgánicos. Esta metodología es amigable con el ambiente y tiene tolerancia por diversos grupos funcionales³⁷.



Esquema 37. Síntesis de diazocompuestos usando cetonas insaturadas y alquilfluoradas.

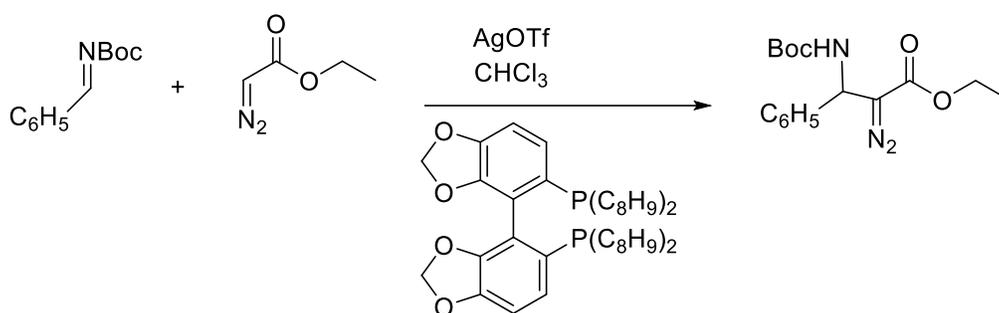
SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS UTILIZANDO LA REACCION DE REGITZ CON OTRAS REACCIONES COMO WITTIG, MANNICH Y LA TECNOLOGIA SAFE

El equipo de investigadores de Krasavin comunicó en el año 2020 una forma de preparar diazosulfonas a partir de cloruros de sulfonilo mediante una serie de reacciones que tiene como paso final una transferencia del grupo diazo usando una metodología libre de sulfonilazidas en medio acuoso³⁸.



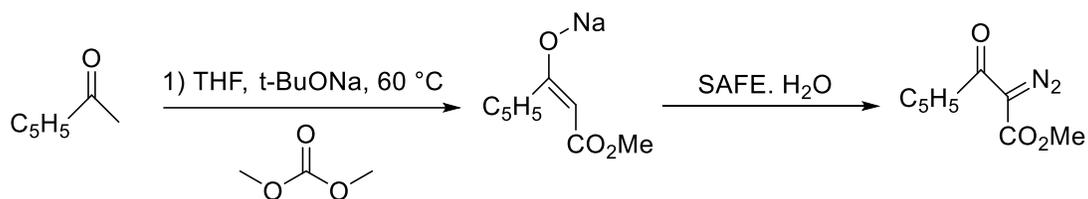
Esquema 38. Síntesis de diazo sulfonas de Krasavin.

Por otra parte, el equipo de Dixon D. comunicó la síntesis de diazocompuestos usando la reacción de Mannich de diazoacetatos con *N*-Boc aldiminas catalizada por Triflato de plata(I), esta metodología tolera una significativa variedad de diazoacetatos y ocupa una baja carga de catalizador (alrededor de 1% mol) y rendimientos superiores al 95%³⁹.



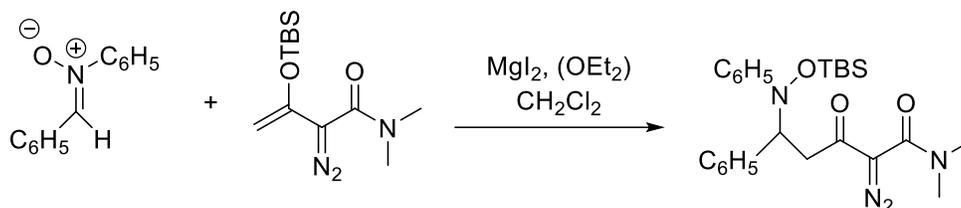
Esquema 39. Síntesis de diazocompuestos via reacción de Mannich.

Como una nueva tecnología se mostró una síntesis de 2-diazo-3-oxopropanoatos, en la Universidad de San Petersburg, Rusia, utilizando la metodología SAFE en medio acuoso, usando como materia prima metilcetonas. Los diazocompuestos fueron aislados con una alta pureza en dos pasos de reacción⁴⁰.



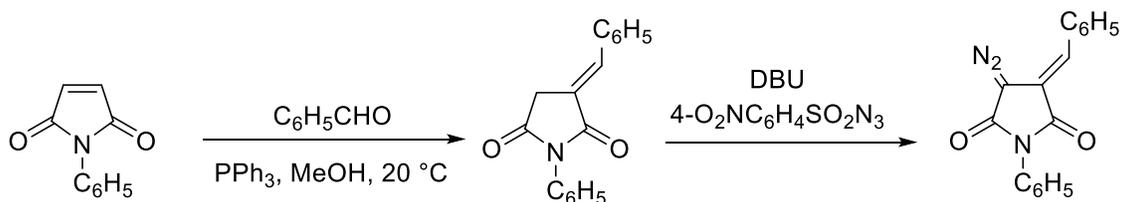
Esquema 40. Síntesis de diazocompuestos usando la metodología SAFE.

Posteriormente, se mostró la síntesis de diazohidroxisilinas mediante una adición de Mukaiyama-Mannich. En esta metodología se provee de una variedad de compuestos de interés para la medicina con altos rendimientos. Se emplea un catalizador de éter etílico con yoduro de magnesio que asegura una buena selectividad sin descomposición del producto final⁴¹.



Esquema 41. Síntesis de Mukaiyama-Mannich de diazocompuestos.

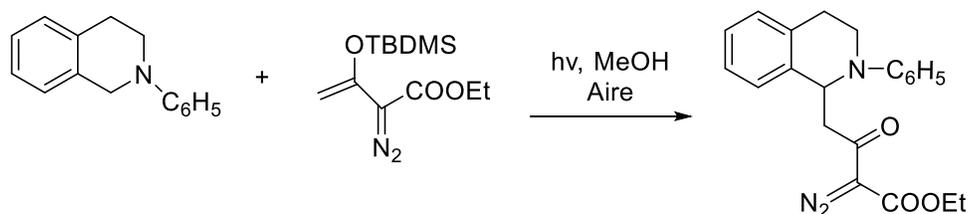
Recientemente se publicó en el año 2021 la síntesis de diazopirrolidinas mediante la reacción de Wittig seguido de la diazo transferencia de Regitz. Durante el experimento, solo se necesitó emplear una columna cromatográfica una sola vez. Esta metodología permite sintetizar compuestos de manera paralela y se continúa estudiando esta transformación para volverla más frecuente dentro de la síntesis de diazocompuestos⁴².



Esquema 42. Síntesis de diazo pirrolidinas mediante la reacción de Wittig y Regitz.

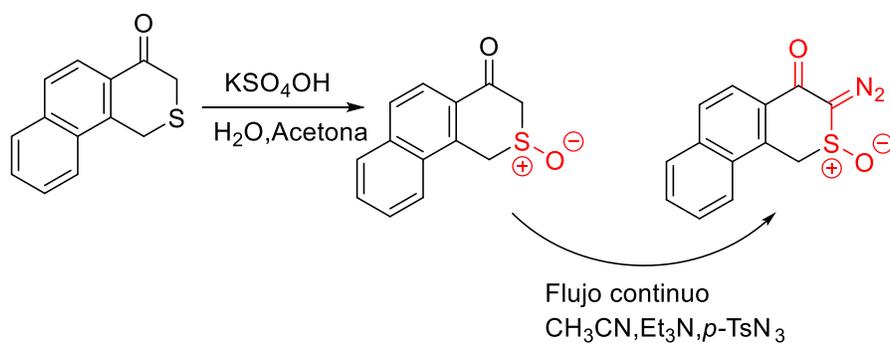
SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS USANDO ENZIMAS Y PROPUESTAS NOVEDOSAS

En el siguiente trabajo de investigación en el año 2017, se presentó la adición de diazoenolatos utilizando luz visible como catalizador y oxígeno como oxidante a temperatura ambiente. El resultado fueron diazocompuestos estables con altos rendimientos⁴³.



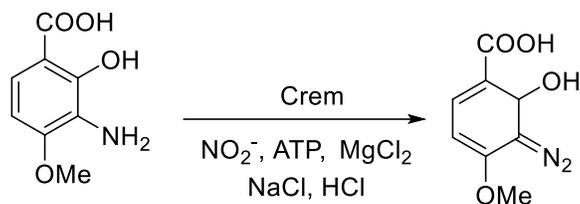
Esquema 43. Obtención de diazocompuestos mediante una irradiación.

En la Universidad de Cork, Irlanda, Collins S. logró transferir por primera vez el grupo diazo a compuestos β -cetosulfóxidos usando un reactor de flujo continuo de reactivos mediante la reacción de Regitz, dando tiempos de reacción cortos y de forma segura, con buenos rendimientos y con el potencial de poder llevar a una mayor escala⁴⁴.



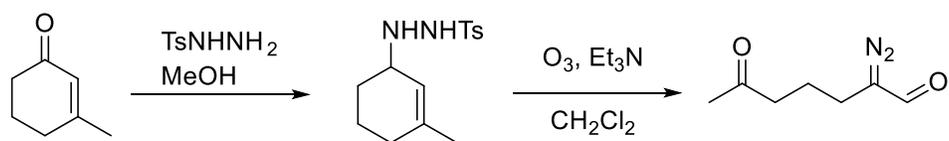
Esquema 44. Transferencia de grupo diazo a sulfóxidos en un sistema de flujo continuo.

En la universidad de Harvard, se informó en el año 2018 la actividad de una enzima biosintética capaz de transformar el grupo funcional amina en el grupo funcional diazo usando nitritos. Este descubrimiento podría inspirar nuevas metodologías enzimáticas para la preparación de estos compuestos en campos como la Bioquímica e impulsar la búsqueda de moléculas con actividad biológica similar⁴⁵.



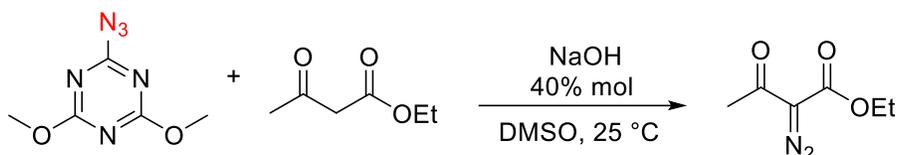
Esquema 45. Síntesis enzimática de diazocompuestos.

En el transcurso del año 2018, se publicó de la oxidación de hidrazonas insaturadas usando ozono para generar diazocompuestos de carbonílicos dando una cetona y un grupo aldehído o éster en la posición 1 derivado de la ozonólisis. Los productos son de particular valor en síntesis orgánicas como precursores de compuestos cíclicos⁴⁶.



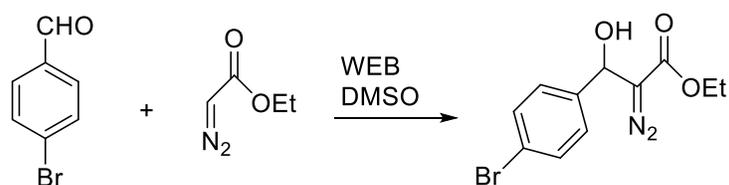
Esquema 46. Obtención de diazocompuestos por ozonólisis de hidrazonas.

Por otra parte, se comunicó el uso de un compuesto cristalino conocido como ADT para una forma segura, estable y eficiente de agente de transferencia del grupo diazo. Este compuesto es estable por más de un año a temperatura ambiente ya que su descomposición es endotérmica y tiene una entalpia de 30.3 kJ/mol , además de ser de bajo costo y muy seguro ya que no es explosivo⁴⁷.



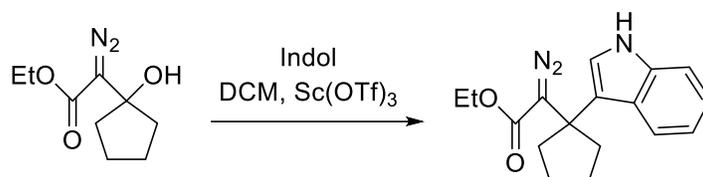
Esquema 47. Síntesis de diazo compuestos usando ADT.

Por otro lado, en el año 2019 se creó un innovador sistema de reacción formado por un extracto de ceniza de plátano (WEB) con DMSO para promover la reacción de condensación entre un diazo éster y un aldehído aromático. La razón de que este extracto orgánico funcione es su alto contenido de carbonatos y cloruros de potasio y trazas de sodio que generan un medio básico adecuado para la síntesis de diazo compuestos. Esta nueva metodología permite obtener *diazo ésteres* que después se convertirán en imidazoles con buenos rendimientos y disminuyendo el uso de reactivos peligrosos y de bases costosas como alcóxidos y compuestos litiados⁴⁸.



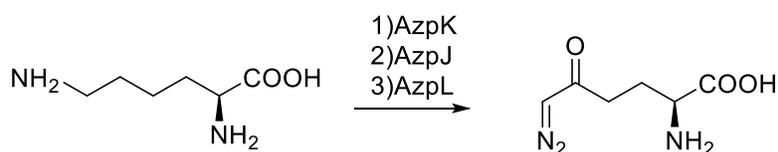
Esquema 48. Condensación de diazoésteres en medio básico usando WEB.

A su vez, en el año 2020 se reportó la síntesis de diazocompuestos con una estructura molecular compleja a partir de un compuesto diazo carbonílico, el cual fue adicionado en la posición 3 de un indol. Este tipo de productos normalmente son de difícil formación debido a la creación de carbonos cuaternarios⁴⁹.



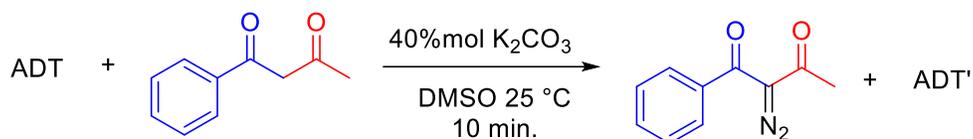
Esquema 49. Reacción de adición de un diazocompuesto a un indol.

En el año 2021, el grupo de investigación de Katsuyama descubrió la biosíntesis de un compuesto con capacidad antitumoral utilizando enzimas recombinantes, en donde las primeras 3 involucran la creación de un diazocompuesto. Este artículo amplía la información que se tiene sobre el comportamiento de la formación del enlace N-N del grupo diazo⁵⁰.



Esquema 50. Síntesis enzimática de diazocompuestos.

Finalmente, el grupo de Mingming M. y colaboradores mostraron avances a su estudio de 2018 presentando una novedosa ruptura regio-selectiva y dirigida por el disolvente, del enlace carbono-carbono de aril cetonas mediante ADT sin usar catalizadores metálicos para preparar diazocompuestos. Los resultados muestran que el compuesto ADT presenta una alta reactividad en disolución y alta estabilidad en estado sólido⁵¹.



Esquema 51. Síntesis de Diazocompuestos de Mingming M.

IMPORTANCIA DEL TRABAJO MONOGRÁFICO

A pesar de que ha pasado más de 100 años desde que se empezaron los estudios con los diazocompuestos, la química orgánica se continúa beneficiando con la versatilidad de los diazocompuestos en reacciones tales como, la ciclopropanación, la inserción, la cicloadición aromática, la transposición, etc. Por tal razón, es importante contar con un compendio que resuma las metodologías actualizadas hasta la fecha para prepararlos.

Este grupo funcional que ofrece tantas posibilidades de reacción podría ser considerado en los programas académicos de estudio de la Química Orgánica de las diferentes licenciaturas de la facultad.

CONCLUSIONES

- Se logró recabar y organizar la literatura encontrada en el periodo de tiempo seleccionado.
- Se informó la diversidad de formas de sintetizar diazocompuestos cambiando las técnicas clásicas por medios más amigables, como catalizadores libres de metales de transición y evadiendo subproductos tóxicos o explosivos.
- Se enfatizó la importancia de proponer nuevas rutas de síntesis, para tener alternativas de creación de compuestos de interés biológico.
- Se mostró la importancia de incluir la disminución de disolventes y compuestos tóxicos para disminuir el impacto al medio ambiente.
- Se destacó la inclusión de métodos enzimáticos desde el año 2018 como nuevo campo de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeng, Y. ; Hui, L. ; Zhexuan, L. ; Hongjun, L. ; Jinhong, Z. ; Wenhong, L. *Chromatographia* **2012**, *75*, 875-881
2. Haibin, M. ; Aijun, L. ; Yan, S. ; Zhijie, M. ; Xuebin, Z. ; Weipeng, L. ; Hongwen, H. ; Yixian, C. ; Chengjian, Z. *Angew. Chem. Int.* **2013**, *52*, 6288-6292
3. Gholamhossein, K. *Phosporus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2014**, *12*, 1882-1886
4. Ye, F. ; Chengpeng, W. ; Zhang, Y. ; Jianbo, W. *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, 11625-11628
5. Galkina, O.; Maas, G.; Rodina, L.; Nikolaev, V. *Synthesis* **2015**, *47*, 1469-1478
6. Jiawen, L. ; Guiping, Q. ; Hanmin, H. *Organic and Biomolecular chemistry* **2016**, *14*, 10572
7. Pramanik, M. ; Rastogi, N. *Org. Biomol. Chem* **2016**, *14*, 1239
8. Qianyi, L. ; Man, L. ; Xiong, R. ; Fanyang, M. *Organic letters* **2017**, *19*, 6756-6759
9. Du, F. ; Zhou, J. ; Yungui, P. *Organic letters* **2017**, *19*, 1310-1313
10. Vasin, V. ; Fadin, M. ; Tarasova, I. *Russian journal of organic chemistry* **2017**, *53*, 1780-1785
11. Yokoi, T. ; Tanimoto, H. ; Ueda, T. ; Morimoto, T. ; Kakiuchi, K. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 12103-12121
12. Castoldi, L. ; Ielo, L. ; Wolfgang, H. ; Giester, G. ; Roller, A. ; Pace, V. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 4336-4347
13. Sumit, R. ; Sadhu, M. ; Biswas, R. ; Unhale, R. ; Singh, V. *Organic letters* **2019**, *21*, 417-422
14. Kuiyong, D. ; Marichev, K. ; Xingfang, X. ; Doyle, M. *Synlett* **2019**, *30*, 1457-1461
15. Zhaohong, L. ; Babu, K. ; Wang, F. ; Yang, Y. ; Bi, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 121
16. Chow, S. ; Green, A. ; Arter, C. ; Liver, S. ; Leggott, A. ; Trask, L. ; Karageorgis, G. ; Warriner, S. ; Nelson, A. *Synthesis* **2020**, *52*, 1695-1706
17. Joomyung, J. ; Raines, R. *Organic letters* **2021**, *23*, 3110-3114

18. Wenbin, L. ; Twilton, J. ; Wei, B. ; Maizie, L. ; Hopkins, M. ; Bacsá, J. ; Stahl, S. ; Huw, D. *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 2676-2683
19. Howard, E. ; Brewer, M. *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 12203-12207
20. Wei, B. ; Hatridge, T. ; Jones, C. ; Davies, H. *Organic letters* **2021**, *23*, 5363-5367
21. Pramanik, S. ; Ray, S. ; Maity, S. ; Ghosh, P. ; Mukhopadhyay, C. *Synthesis* **2021**, *53*, 2240-2252
22. Liyin, J. ; Zhaofeng, W. ; Armstrong, M. ; Suero, M. *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2021**, *60*, 6177-6184
23. Guan-Han, L. ; Huang, T. ; Hsueh, H. ; Yang, S. ; Ting-Wei, C. ; Ho-Hsuan, C. *Chemical communications* **2021**, *57*, 4839
24. Supurgibekov, M. ; Prakash, G. ; Nikolaev, V. *Synthesis* **2013**, *45*, 1215-1226
25. Dutra, L. ; Saibert, C. ; Vicentini, D. ; Sá, M. *Journal of Molecular Catalysis A.* **2014**, *386*, 35-41
26. Kuruba, B. ; Shariff, N. ; Vasanthkumar, S. ; Lourdusamy, E. *Synthetic Communications* **2015**, *45*, 2454-2461
27. Kitamura, M.; Murakami, K. *Org. Synth.* **2015**, *92*, 171
28. Deadman, B. ; O'Mahony, R. ; Lynch, D. ; Crowley, D. ; Collins, S. ; Maguire, A. *Organic and Biomolecular chemistry* **2016**, *14*, 3423
29. Tarrant, E. ; O'Brien, C. ; Collins, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 31202
30. Ren, A. ; Ping, L. ; Yanguang, W. *Chemical communications* **2017**, *53*, 3769
31. O'Mahony, R ; Broderick, C. ; Lynch, D. ; Collins, S. ; Maguire, A. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 35-39
32. Dar'in, D. ; Kantin, G. ; Krasavin, M. *Chemical communications* **2019**, *55*, 5239
33. Shevalev, R. ; Zhmurov, P. ; Dar'in, D. ; Krasavin, M. *Mendeleev Communications* **2020**, *30*, 372-373.
34. Gan, L. ; Wei, L. ; Jie-Ping, W. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7822-7825
35. Russo, T. ; Sá, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4174-4183.
36. Shafran, Y. ; Hussein, A. ; Beliaev, N. ; Shevyrin, V. ; Shityakov, S. ; Beryoskina, T. ; Bakulev, V. *ACS Omega* **2021**, *10*, 1021
37. Youshao, T. ; Honglin, D. ; Huamin, W. ; Yuhui, A. ; Liu, Y. *Chemical communications* **2021**, *57*, 4524

38. Dar'in, D. ; Kantin, G. ; Bakulina, O. ; Krasavin, M. *Synthesis* **2020**, *52*, 2259-2266
39. Robertson, G. ; Alistair, F. ; Dixon, D. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 2785-2792
40. Zhmurov, P. ; Dar'in, D. ; Bakulina, O. ; Krasavin, M. *Mendeleev Communications* **2020**, *30*, 311-312
41. Meng, X. ; Pan, H. ; Gaoyang, Z. ; Xingxian, Z. *Tetrahedron Letters* **2020**, *76*, 131167
42. Chupakhin, E. ; Kantin, G. ; Dar'in, D. ; Krasavin, M. *Mendeleev Communications* **2021**, *31*, 36-38
43. Pramanik, M. ; Nagode, S. ; Kant, R. ; Rastogi, N. *Org. Biomol. Chem* **2017**, *15*, 7369
44. McCaw, P. ; Buckley, N. ; Eccles, K. ; Lawrence, S. ; Maguire, A. ; Collins, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 3666-3679
45. Waldman, A. ; Balskus, E. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 7539-7546
46. Hassanpour, Y. ; Faisal, E. ; Tanzeel, A. ; Sintim, H. ; Claridge, T. ; Nader, A. ; Hodgson, D. *Organic and Biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 2876
47. Xie, S. ; Yan, Z. ; Li, Y. ; Song, Q. ; Mingming, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 10916-10921.
48. Dutta, N. ; Sharma, S. ; Chetry, R. ; Baishya, G. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 5817-5822
49. Jian, F. ; Howard, E. ; Brewer, M. *Angew. Chem. Int.* **2020**, *59*, 12827-12831
50. Kawai, S.; Sugaya, Y.; Hagihara, R.; Tomita, H.; Katsuyama, Y.; Ohnishi, Y. *Angew. Chem. Int.* **2021**, *60*, 10319-10325
51. Fulei, M. ; Xiaoyu, X. ; Yuanheng, L. ; Ziqiang, Y. ; Mingming, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 762-769.