

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

**SÍNTESIS DE 5-ALCOXI-1H-PIRAZOLES
1,3-DISUSTITUIDOS POR REACCIÓN ENTRE
N-SULFONILHIDRAZONAS Y COMPLEJOS
ALCOXIALQUINILCARBENO DE FISCHER**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Antonio Velázquez Stavínov

2020

Índice

Abreviaturas	7
Resumen	10
Antecedentes bibliográficos	11
A. 1,3-Butadien-5-inos <i>push-pull</i>	11
A.1. Introducción	11
A.2. Síntesis de 1,3-butadien-5-inos <i>push-pull</i>	12
A.3. Reactividad de 1,3-butadien-5-inos <i>push-pull</i>	13
A.3.1. Dimerización	13
A.3.2. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular	13
A.3.2.1. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre dieninos <i>push-pull</i> y nitrilos	13
A.3.2.2. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre dieninos <i>push-pull</i> y aldiminas o sililaldiminas	15
A.3.3. Reacción de cicloaromatización	16
B. <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	18
B.1. Introducción	18
B.2. Síntesis de <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	20
B.3. Ejemplos de procesos no catalíticos de formación de compuestos cíclicos en los que participan <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	20
B.3.1. Ciclopropanación intermolecular no catalítica de alquenos	20
B.3.2. Reacción en cascada entre <i>N</i> -tosilhidrazonas y alquinos terminales	21
B.3.3. Reacción entre <i>N</i> -tosilhidrazonas derivadas de 2,2,2-trifluoroacetofenonas y arilalquinos	22
C. Complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6 ...	24
C.1. Introducción	24
C.2. Síntesis de complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6	26
C.3. Reactividad de complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6	27
C.3.1. Reacciones de cicloadición	27
C.3.2. Reacciones de adición nucleófila 1,4 y 1,2	28

Objetivo	30
Discusión de resultados	31
Reacción entre dieninos <i>push-pull</i> y <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	31
Reacción entre complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer y <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	
.....	32
Parte experimental	40
Aspectos generales	40
Condiciones de trabajo	40
Disolventes	40
Sustratos de partida	40
Técnicas cromatográficas	41
Técnicas analíticas	41
Procedimientos experimentales	41
Sustratos de partida	41
Síntesis de pentacarbonil[metoxi(toliletinil)carbeno]cromo(0) (5b)	41
Síntesis de 5-fenil-7-metoxi-2,4-heptadien-5-inoato de metilo (1a)	42
Síntesis de <i>N</i> -tosilfenilmetilhidrazona (15a)	42
Reacción entre 1,3-butadien-5-inos <i>push-pull</i> y <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	43
Reacción entre complejos alquinilmetoxicarbeno de Fischer y <i>N</i> -sulfonilhidrazonas	
.....	43
Síntesis de 3-fenil-5-metoxi-1-(1-toliletinil)-1 <i>H</i> -pirazol (27a)	43
Síntesis de 3-fenil-5-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)etenil)-1 <i>H</i> -pirazol (27b)	44
Conclusiones	46
Agradecimientos	47
Bibliografía	48
Anexos	51

Abreviaturas

Ac: acetilo

aptdo.: apartado

Ar: arilo

Bn: bencilo

Bu: butilo

cat.: catalizador

cm: centímetros

compl.: compleja

COSY: *correlation spectroscopy* (espectroscopía de correlación)

^cPr: ciclopropilo

d: doblete

D.: Don

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DEPT: *distorsionless enhancement by polarization transfer* (mejora sin distorsión por transferencia de polarización)

DFT: *density functional theory* (teoría del funcional de la densidad electrónica)

Dr.: Doctor

dte.: disolvente

Entr.: entrada

equiv: equivalentes

ESI: *electrospray ionization* (electropulverización)

Et: etilo

fdo.: firmado

g: gramos

h: horas

HDDA: hetero-deshidro-cicloadición de Diels-Alder

hidr.: hidrazona

HMBC: *heteronuclear multiple bonds correlation* (correlación heteronuclear de múltiples enlaces)

HRMS: *high resolution mass spectrometry* (espectrometría de masas de alta resolución)

HSQC: *heteronuclear simple quantum correlation* (correlación heteronuclear cuántica simple)

Hz: hercios

IR: infrarrojo

m: multiplete

m: meta

Me: metilo

mg: miligramos

MHz: megahercios

min: minutos

mL: mililitros

mmol: milimoles

mol: moles

NOESY: *nuclear Overhauser effect spectroscopy* (espectroscopía de efecto Overhauser nuclear)

ⁿPr: *n*-propilo

p: para

pág.: página

págs.: páginas

Ph: fenilo

PMP: *p*-metoxifenilo

ppm: partes por millón

Pr.: Profesor

RMN: resonancia magnética nuclear

rto.: rendimiento

sec.: sección

s: singulete

T: temperatura

T_{amb}: temperatura ambiente

^tBu: *tert*-butilo

Tf: trifilo (trifluorometanosulfonilo)

THF: tetrahidrofurano

TLC: *thin-layer chromatography* (cromatografía en capa fina)

TMS: trimetilsililo y tetrametilsilano

Tol: tolueno

t_r : tiempo de reacción

Ts: tosilo

UV: ultravioleta

vs.: *versus* (contra)

μL : microlitros

Resumen

En la presente memoria se recogen los resultados de una investigación sobre la reactividad de las *N*-sulfonilhidrazonas frente a dos diferentes sustratos: los 1,3-butadien-5-inos *push-pull* y los complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6. Los primeros ensayos, con 1,3-butadien-5-inos *push-pull* como productos de partida, no arrojaron resultados concluyentes. Se decidió, entonces, realizar un cambio de sustrato, sustituyendo los dieninos por los complejos metoxialquinilcarbeno de Fischer, lo que condujo a la obtención de 5-metoxi-1*H*-pirazoles 1,3-disustituídos como productos de reacción. Los ensayos posteriores tuvieron por objeto la optimización del proceso de formación de dichos pirazoles.

Asimismo, se incluyen descripciones de los métodos de síntesis de 1,3-butadien-5-inos *push-pull*, *N*-sulfonilhidrazonas y complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer, así como resúmenes de algunas reacciones relevantes que experimentan dichos compuestos.

Antecedentes bibliográficos

A. 1,3-Butadien-5-inos *push-pull*

A.1. Introducción

Los 1,3-butadien-5-inos **1-3** son moléculas que contienen un grupo dador y otro aceptor de densidad electrónica unidos a través de una cadena de enlaces múltiples conjugados (Figura 1). Los compuestos de esta clase se conocen como sistemas *push-pull* —nombre que refleja su singular naturaleza electrónica— y destacan por su excepcional reactividad. En presencia de catalizadores (en particular, los derivados de oro) y reactivos adecuados, los 1,3-butadien-5-inos *push-pull* son capaces de experimentar transformaciones poco habituales, lo que los convierte en bloques de construcción útiles para acceder a moléculas de estructura más compleja (carbo- y heterociclos).¹

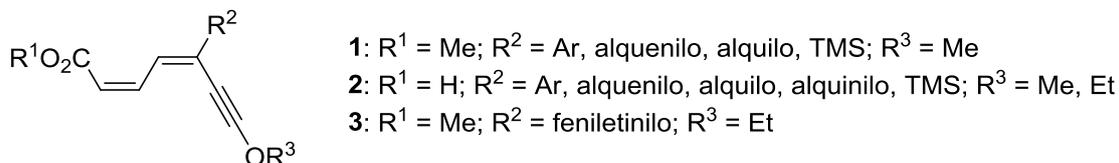


Figura 1: Estructura general de 1,3-butadien-5-inos *push-pull*.

Un ejemplo de lo anterior es la reacción de hetero-deshidro-cicloadición de Diels-Alder (HDDA) intermolecular. La experimentan ésteres de 1,3-butadien-5-inos *push-pull* frente a nucleófilos nitrogenados insaturados en presencia de catalizadores de oro y plata, y se obtienen heterociclos nitrogenados sustituidos como productos de reacción (véase la sec. A.3.2). Debido a su naturaleza electrónica, los dieninos *push-pull* son sustratos idóneos para experimentar reacciones de este tipo. Si se utilizan sustratos más simples (por ejemplo, los eninos —sean éstos electrónicamente deficientes, electrónicamente ricos o, incluso, *push-pull*—), la reacción no se produce o, en el mejor de los casos, conduce a trazas del producto esperado.^{2,3}

Otra reacción interesante es la cicloaromatización 2,7. La experimentan ácidos dienocarboxílicos *push-pull*, que en presencia de catalizadores de oro y plata se transforman en fenoles 2,3-disustituidos (véase la sec. A.3.3). Hace ya tiempo que las reacciones de cicloaromatización 6 π de sistemas polienínicos conjugados se han

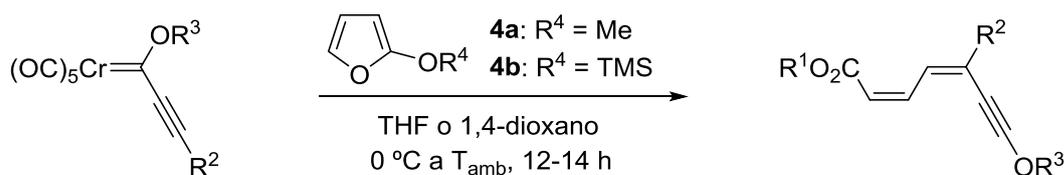
convertido en métodos de confianza para acceder a compuestos aromáticos. Sin embargo, se trata, en su mayoría, de procesos que o bien están restringidos a sustratos con un patrón de sustitución específico y limitado, o bien requieren temperaturas de reacción elevadas, grandes cantidades de catalizador o tiempos de reacción largos. No obstante, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de derivados de oro y plata, se evita la necesidad de aplicar condiciones de reacción duras, y se reducen tanto el tiempo de reacción como la cantidad de catalizador requerida; y con los ácidos dieninocarboxílicos *push-pull* como productos de partida se mejora notablemente el alcance de la reacción, al admitir dichos compuestos una gran variedad de sustituyentes. Pero la principal diferencia entre esta y las cicloaromatizaciones anteriores es que en esta ocasión el nuevo enlace carbono-carbono, que cierra el anillo aromático, se forma entre los átomos de carbono C-2 y C-7 del sistema π -conjugado, y no entre los átomos C-1 y C-6, como es habitual. Para que una reacción de este tipo tenga lugar, es requisito indispensable que el sustrato sea un dienino *push-pull*. Un dienino sin el carácter *push-pull* experimentará una cicloaromatización 1,6 habitual; es lo que ocurre en el caso de los ácidos dieninocarboxílicos que carecen de un grupo fuertemente electrón-dador unido al triple enlace.⁴

Un inconveniente que presentan los 1,3-butadien-5-inos *push-pull* es que no son compuestos muy estables (en disolución lo son algo más que en seco); por esto, una vez son preparados, deben ser utilizados en una reacción lo más pronto posible.

A.2. Síntesis de 1,3-butadien-5-inos *push-pull*

Como muestra el Esquema 1, los 1,3-butadien-5-inos *push-pull* se preparan de manera eficiente y sencilla a partir de complejos alcoxialquilcarbeno derivados de Cr y 2-oxifuranos **4** (el 2-metoxifurano **4a** conduce a ésteres dienínicos **1** y **3**, y el 2-trimetilsililoxifurano **4b**, a ácidos dieninocarboxílicos **2**).⁵

Esquema 1: Síntesis de 1,3-butadien-5-inos *push-pull*.



5: $R^2 = Ar$, alquenilo, alquilo, TMS;

$R^3 = Me$

6: $R^2 = \text{feniletinilo}$; $R^3 = Et$

1: $R^1 = R^4 = Me$ (73-97 %)^a

2: $R^1 = H$ (41-56 %)^a

3: $R^1 = R^4 = Me$ (62 %)^b

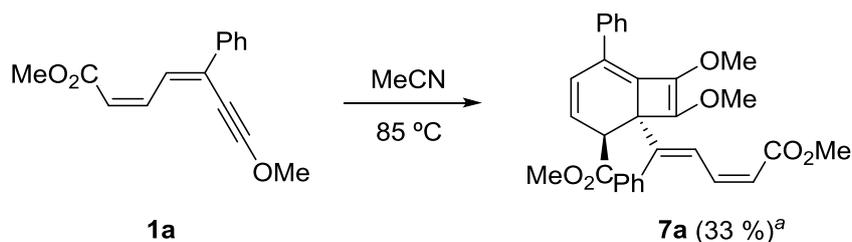
^a Rendimientos de los productos aislados que se calcularon en base a los correspondientes carbenos **5** de partida. ^b Rendimiento del producto aislado que se calculó en base al carbeno de partida **6**.

A.3. Reactividad de 1,3-butadien-5-inos *push-pull*

A.3.1. Dimerización

Los 1,3-butadien-5-inos *push-pull* pueden experimentar reacciones de dimerización, transformándose en sistemas bicíclicos. Así, el dienino **1a**, disuelto en acetonitrilo, dimeriza de manera espontánea para dar lugar al compuesto bicíclico **7a**. Con el aporte de calor dicho proceso se acelera (Esquema 2). En presencia de algunos metales catalíticos (Pt, Cu, Ag o Pd) también se observa la formación del dímero o de mezclas complejas de productos.²

Esquema 2: Dimerización de **1a**.



^a Rendimiento del producto aislado.

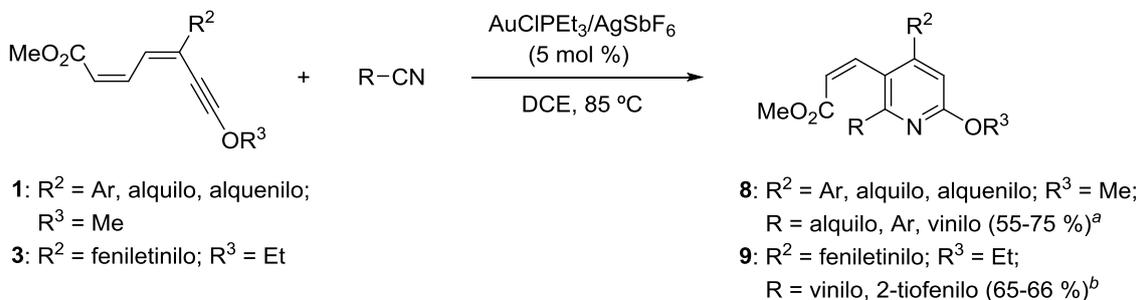
A.3.2. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular

A.3.2.1. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre dieninos *push-pull* y nitrilos

Cuando los ésteres de dieninos *push-pull* se hacen reaccionar con nitrilos no activados en presencia de catalizadores de Au(I) o Au(III), se produce una reacción regioselectiva de hetero-deshidro-cicloadición de Diels-Alder (HDDA) intermolecular

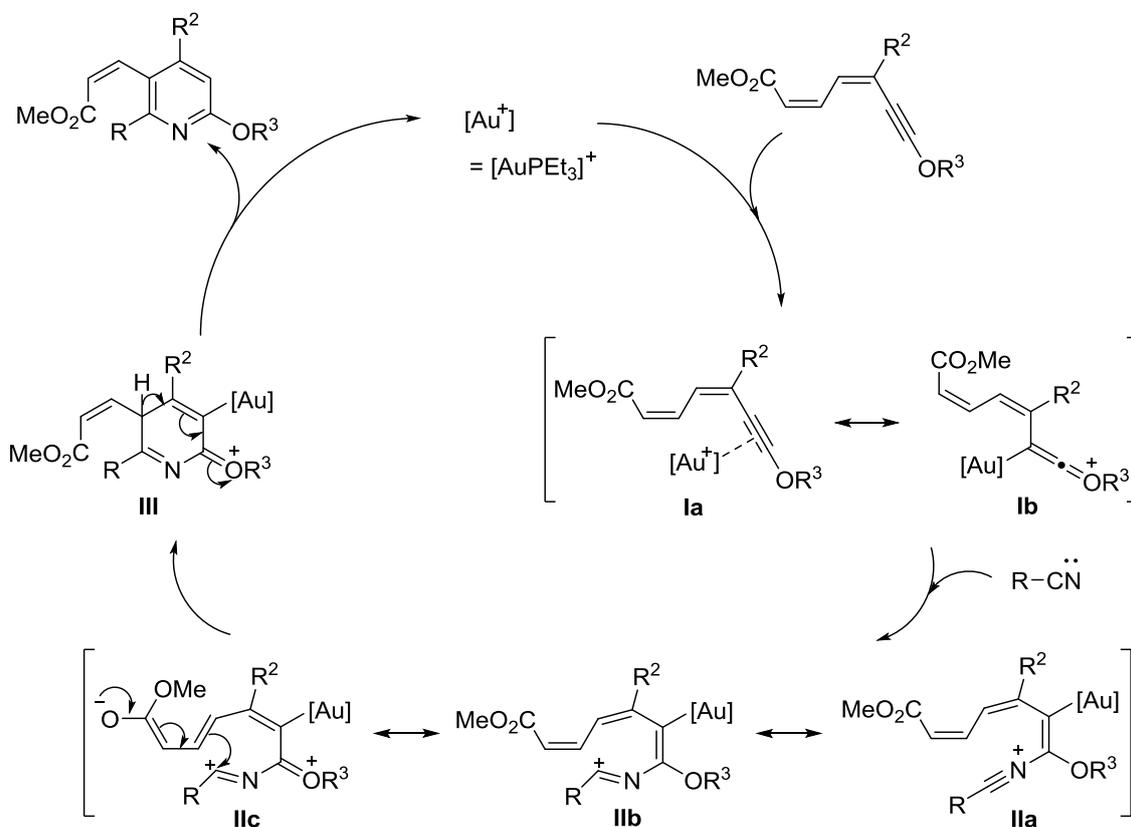
que da lugar a piridinas tetrasustituidas **8** o **9** (Esquema 3). Los mejores resultados se obtienen cuando se utilizan el sistema catalítico AuClPEt₃/AgSbF₆ y 1,2-dicloroetano como disolvente a 85 °C.²

Esquema 3: Reacción HDDA intermolecular entre dieninos *push-pull* y nitrilos.



^a Rendimientos de los productos aislados que se calcularon en base a los correspondientes dieninos **1** de partida. ^b Rendimiento del producto aislado que se calculó en base al dienino de partida **3**.

En el Esquema 4 se muestra un mecanismo que podría explicar la formación de piridinas tetrasustituidas a partir de dieninos *push-pull* y nitrilos. Tanto los complejos catiónicos de Au(I) como las sales simples de Au(I) y Au(III) son excelentes ácidos de Lewis, conocidos por su gran capacidad para activar triples enlaces frente al ataque de



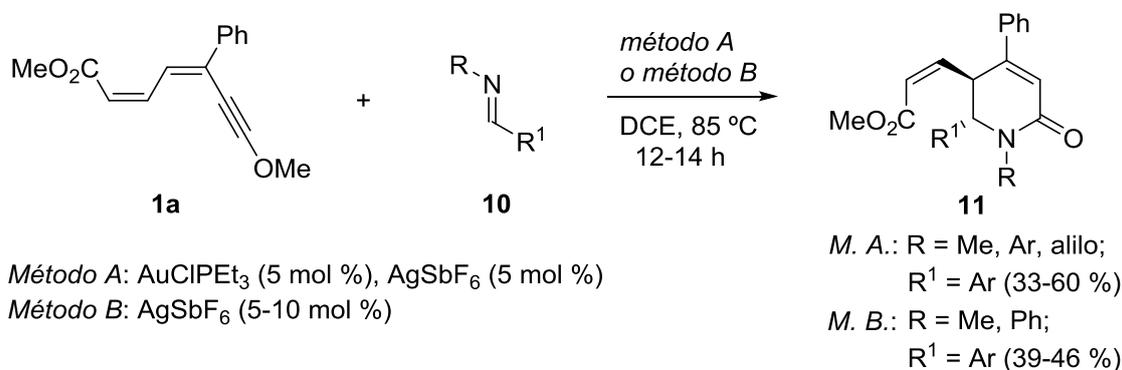
Esquema 4: Mecanismo de formación de piridinas tetrasustituidas.

diversos nucleófilos.⁶ La reacción comenzaría, por tanto, con la coordinación del catalizador de oro al triple enlace del dienino para dar lugar al intermedio **Ia**, que, gracias al grupo electrón-dador unido al triple enlace, posee una segunda estructura canónica **Ib**. La sustitución *push-pull* en los extremos de la cadena π -conjugada del dienino facilitaría, a continuación, el ataque nucleófilo regioselectivo del nitrilo al carbono *sp* de **Ib** (ataque *anti* respecto a [Au]) para dar lugar al intermedio **IIa**. Posteriormente, tendría lugar un proceso de ciclación intramolecular —bien a través de la forma resonante **IIc**, bien a través de la forma **IIb**—, que conduciría a la dihidropiridina **III**. Por último, se produciría la descoordinación del metal para dar lugar al producto final y permitir la incorporación del catalizador a un nuevo ciclo.²

A.3.2.2. Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre dieninos *push-pull* y aldiminas o sililaldiminas

Las aldiminas y sililaldiminas son otra clase de compuestos que en presencia de catalizadores metálicos pueden funcionar como nucleófilos, atacando a ésteres de dieninos *push-pull* en procesos HDDA intermoleculares. Así, cuando el dienino **1a** se hace reaccionar con aldiminas **10** en presencia de derivados de Au(I), Au(III), Ag(I), Cu(II), Zn(II) o Pt(IV), se produce una reacción de cicloadición HDDA intermolecular en la que se obtienen *trans*-5,6-dihidropiridin-2-onas **11** de forma regio- y diastereoselectiva (Esquema 5). Los mejores resultados se logran cuando se utilizan el sistema catalítico AuClPEt₃ (5 mol %)/AgSbF₆ (5 mol %) [método A] o simplemente AgSbF₆ (5-10 mol %) [método B], y 1,2-dicloroetano como disolvente a 85 °C.³

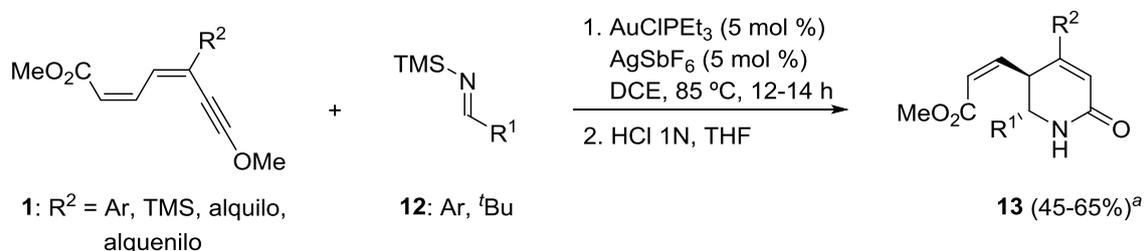
Esquema 5: Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre **1a** y aldiminas.^a



^a Todos los rendimientos corresponden a productos aislados.

Si en lugar de aldiminas se emplean sililaldiminas **12**, se obtienen, tras un paso adicional de hidrólisis, *trans*-5,6-dihidropiridin-2-onas *N*-desprotegidas **13** (Esquema 6).³

Esquema 6: Reacción de cicloadición HDDA intermolecular entre **1** y sililaldiminas.



^a Todos los rendimientos corresponden a productos aislados.

La formación de dihidropiridinonas **11** y **13** se puede explicar mediante un mecanismo similar al que se propuso en el aptdo. A.3.2.1 para la reacción entre dieninos y nitrilos. El hecho de que se forme exclusivamente el diastereoisómero *anti* se puede entender si se tiene en cuenta que la ciclación transcurre preferentemente a través del estado de transición **ET2**, menos impedido estéricamente que **ET1** (Figura 2).³

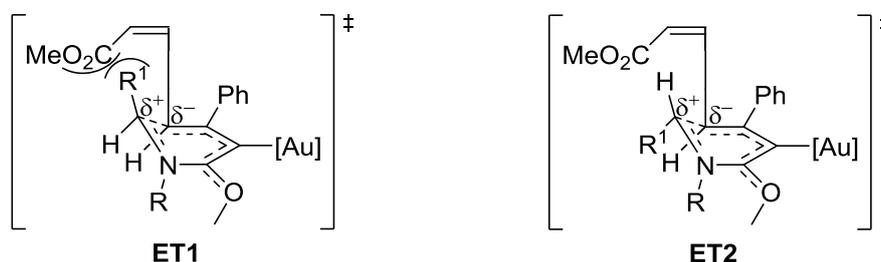


Figura 2: Origen de la diastereoselectividad.

A.3.3. Reacción de cicloaromatización

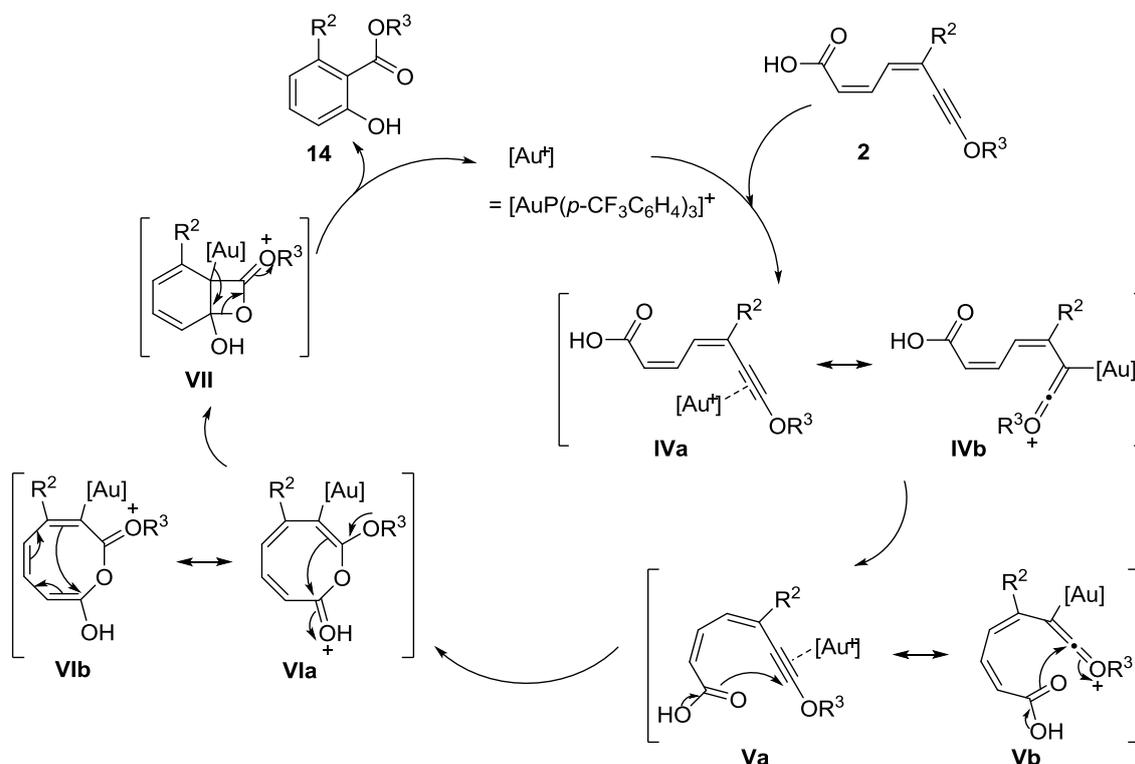
Cuando los ácidos dieninocarboxílicos *push-pull* **2** se disuelven en determinados disolventes en presencia de catalizadores de Au(I), Au(III) o Ag(I), se produce una reacción de cicloaromatización 2,7 que transforma dichos compuestos en fenoles 2,3-disustituídos **14** (Esquema 7). Este tipo de cicloaromatizaciones son bastante raras: normalmente, en las reacciones de cicloaromatización de polieninos conjugados el nuevo enlace carbono-carbono, con cuya creación se completa el proceso de cierre del anillo aromático, se forma entre los átomos C-1 y C-6 del sistema π -conjugado, y no entre los átomos C-2 y C-7, como en este caso. Los mejores resultados para esta transformación se obtienen usando el sistema catalítico [AuClP(*p*-CF₃C₆H₄)₃]/AgSbF₆

(0,5-1 mol%) y diclorometano como disolvente.⁴



Esquema 7: Cicloaromatización 2,7 de ácidos dieninocarboxílicos *push-pull*.

En el Esquema 8 se muestra un mecanismo que podría explicar la formación de fenoles **14** a partir de ácidos dieninocarboxílicos.⁴ El proceso comenzaría con la coordinación del catalizador de oro al triple enlace del dienino para dar lugar al intermedio **IVa**, estabilizado, gracias a la presencia del grupo alcoxi electrón-dador, a través de la estructura resonante **IVb**. Esta especie experimentaría, a continuación, una isomerización *s-trans-s-cis* para transformarse en intermedio **V**, que se puede representar como un conjunto de formas resonantes. Posteriormente, el grupo alcoxi promovería el ataque nucleófilo intramolecular regioselectivo del grupo carboxilo al más electrófilo de los dos carbonos con hibridación sp para dar lugar al intermedio cíclico



Esquema 8: Mecanismo de formación de fenoles **14** a partir de dieninos *push-pull*.

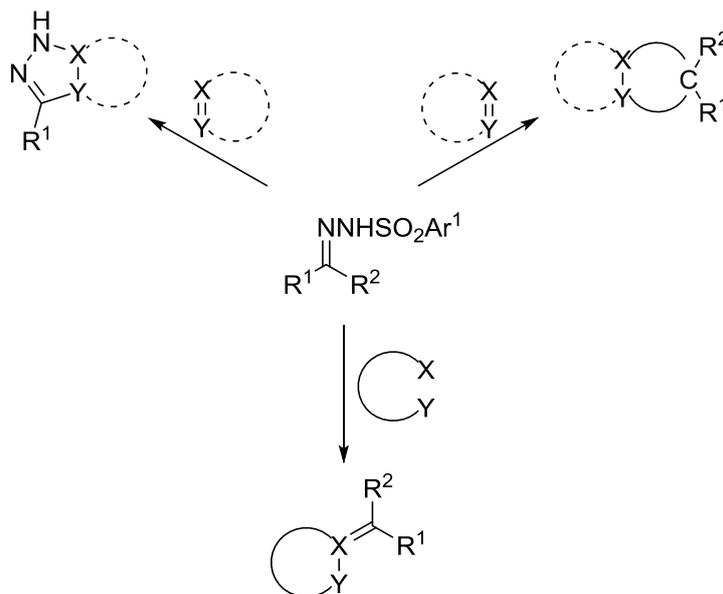
co octomembre **VI**.⁷ Seguidamente, el carbonilo activado de **VIa** experimentaría un ataque intramolecular —nuevamente promovido por el grupo alcoxi— para dar lugar a la especie bicíclica **VII**.⁸ Por último, tendría lugar un proceso de aromatización que induciría la apertura del ciclo de cuatro miembros de **VII** para transformar este último en fenol **14** y, al mismo tiempo, regenerar el catalizador, que se podría incorporar a un nuevo ciclo.

B. *N*-sulfonilhidrazonas

B.1. Introducción

Entre los numerosos procesos sintéticos en los que se utilizan *N*-sulfonilhidrazonas como reactivos, los procesos de formación de compuestos cíclicos son de los más importantes. Al participar en estas reacciones, las *N*-sulfonilhidrazonas generalmente se comportan como sintones de tres unidades (dos átomos de nitrógeno y uno de carbono) o como sintones de un átomo de carbono. La tercera posibilidad, descubierta recientemente, es que ninguno de los átomos de la hidrazona se acabe incorporando al nuevo anillo (Esquema 9).⁹

Esquema 9: Comportamiento de *N*-sulfonilhidrazonas en reacciones de cicloadición.^a



^a Se omiten procesos intramoleculares.

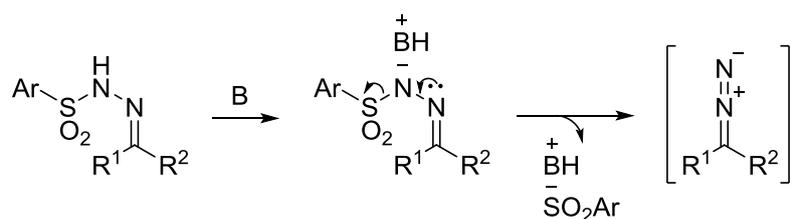
Al reaccionar con un sustrato, las *N*-sulfonilhidrazonas lo hacen bien a través de la forma desprotonada, bien en forma de diazocompuesto, bien en forma de carbeno (que, a su vez, se forma a partir del diazocompuesto).¹⁰ La capacidad de las *N*-sulfonilhidrazonas para transformarse en diazocompuestos y las implicaciones que ésta conlleva merecen ser examinadas con mayor detenimiento.

Desde su descubrimiento en 1883, los diazocompuestos —especies extraordinariamente reactivas y fáciles de preparar— han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánica, siendo especialmente valiosa su contribución a la química de los carbenos y a la de las cicloadiciones.¹¹ No obstante, al ser especies potencialmente tóxicas¹² y, en algunos casos, explosivas, su preparación a gran escala, por lo general, se ha tenido que evitar.¹³ Esto ha supuesto un obstáculo para poder explotar plenamente el potencial reactivo de los diazocompuestos, y ha impulsado la búsqueda de soluciones que permitiesen utilizar dichas especies sin riesgo para la salud.

Una solución sencilla y de amplio alcance la han proporcionado las *N*-sulfonilhidrazonas. Desde 1952, año en que se publicó el seminal trabajo de Bamford y Stevens,¹⁴ estos intermedios sintéticos versátiles se han utilizado como fuente *in situ* de diazocompuestos.¹⁵ Trabajos más recientes han mostrado que esa fuente tenía un alcance verdaderamente general, sin prácticamente ninguna restricción en lo que respecta a la estructura de la hidrazona.^{13, 16}

El proceso de formación de diazocompuestos a partir de *N*-sulfonilhidrazonas consiste en la desprotonación de la hidrazona promovida por base, seguida de la disociación del anión arilsulfonilo (Esquema 10).¹³ Es una reacción que puede ser acoplada tanto a procesos catalizados por metales de transición¹⁶⁻¹⁸ como a procesos que no requieren catálisis metálica.^{16a, 17a, 18a, 19-23} En presencia de un sustrato los diazocompuestos son consumidos según se van formando, con lo cual su concentración en el medio de reacción se mantiene siempre baja, y, de esta manera, quedan eliminados los riesgos asociados a la síntesis y manipulación de estas inestables especies.¹³

Otra ventaja que deriva del uso de sulfonilhidrazonas es que, a diferencia de los

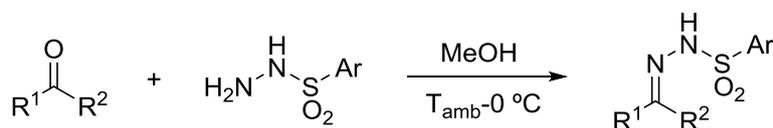


Esquema 10: Formación de diazocompuestos a partir de *N*-sulfonilhidrazonas.

diazocompuestos —que en cuanto son preparados deben ser utilizados en una reacción—, aquellas pueden ser preparadas con antelación, en cantidades que se desee, y ser almacenadas a temperatura ambiente sin que se corra el riesgo de que se descompongan.¹³

B.2. Síntesis de *N*-sulfonilhidrazonas

Las *N*-sulfonilhidrazonas se preparan de manera muy sencilla a partir de los correspondientes compuestos carbonílicos y las sulfonilhidracinas (Esquema 11).²⁴ También se pueden preparar *in situ*, utilizando los reactivos anteriores; de este modo, a medida que se van formando, van reaccionando con un sustrato (procedimiento *one-pot*).²⁰



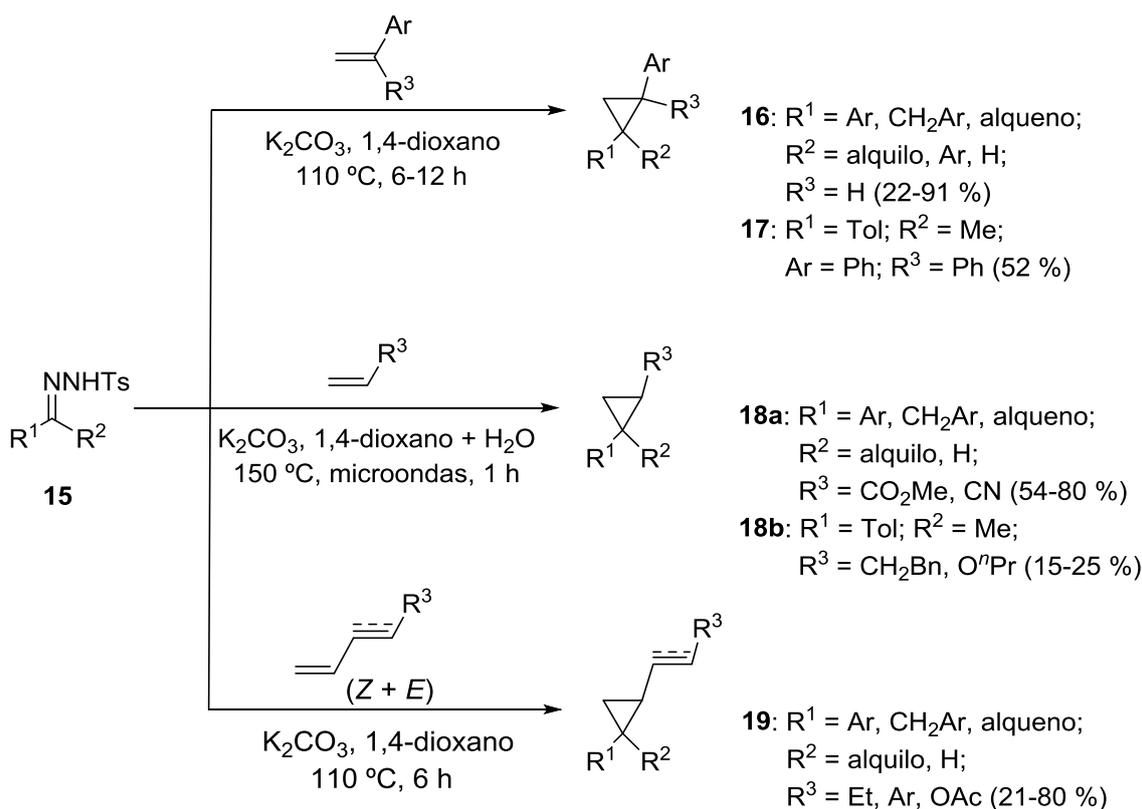
Esquema 11: Preparación de *N*-sulfonilhidrazonas.

B.3. Ejemplos de procesos no catalíticos de formación de compuestos cíclicos en los que participan *N*-sulfonilhidrazonas

B.3.1. Ciclopropanación intermolecular no catalítica de alquenos

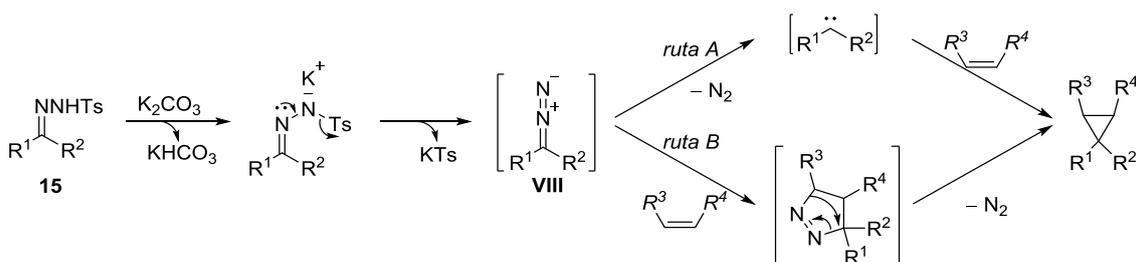
Cuando las *N*-tosilhidrazonas **15** se hacen reaccionar con alquenos, 1,3-dienos o 1,3-eninos en presencia de bases, se obtienen ciclopropanos en forma de mezclas diastereoméricas *trans/cis* (Esquema 12). La reacción es general para las tosilhidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos no estabilizados (cetonas, tanto aromáticas como alifáticas, y aldehídos aromáticos). Las condiciones de reacción óptimas varían ligeramente en función del sustrato. En el caso de los alquenos aromáticos, 1,3-dienos y 1,3-eninos los mejores resultados se obtienen usando K_2CO_3 como base y 1,4-dioxano como disolvente a 110 °C. En el caso de los alquenos alifáticos los mejores resultados se obtienen usando K_2CO_3 como base y una mezcla de dioxano y agua como disolvente a 150 °C (el calentamiento se lleva a cabo mediante irradiación con microondas). Otro factor que ejerce influencia sobre los resultados es la concentración de los reactivos.²⁰

Esquema 12: Síntesis de ciclopropanos a partir de **15** y alquenos, dienos o eninos.^a



^a Todos los rendimientos corresponden a productos aislados a excepción de los del producto **18b**, que son rendimientos del crudo de reacción.

El Esquema 13 muestra dos rutas mecanísticas alternativas para la formación de ciclopropanos a partir de *N*-tosilhidrazonas y alquenos. En la ruta A el diazocompuesto **VIII**, formado por descomposición térmica de **15**, experimenta, a su vez, un proceso de descomposición, en el que se desprende nitrógeno, para dar lugar a un carbeno intermedio. A continuación, dicho carbeno se adiciona al doble enlace del alqueno y se forma el producto final. En la ruta B se propone una cicloadición 1,3-dipolar de **VIII** al alqueno para dar lugar a una pirazolina intermedia. Ésta, a continuación, experimenta un proceso de termólisis en el que se desprende nitrógeno y se forma el ciclopropano final.²⁰

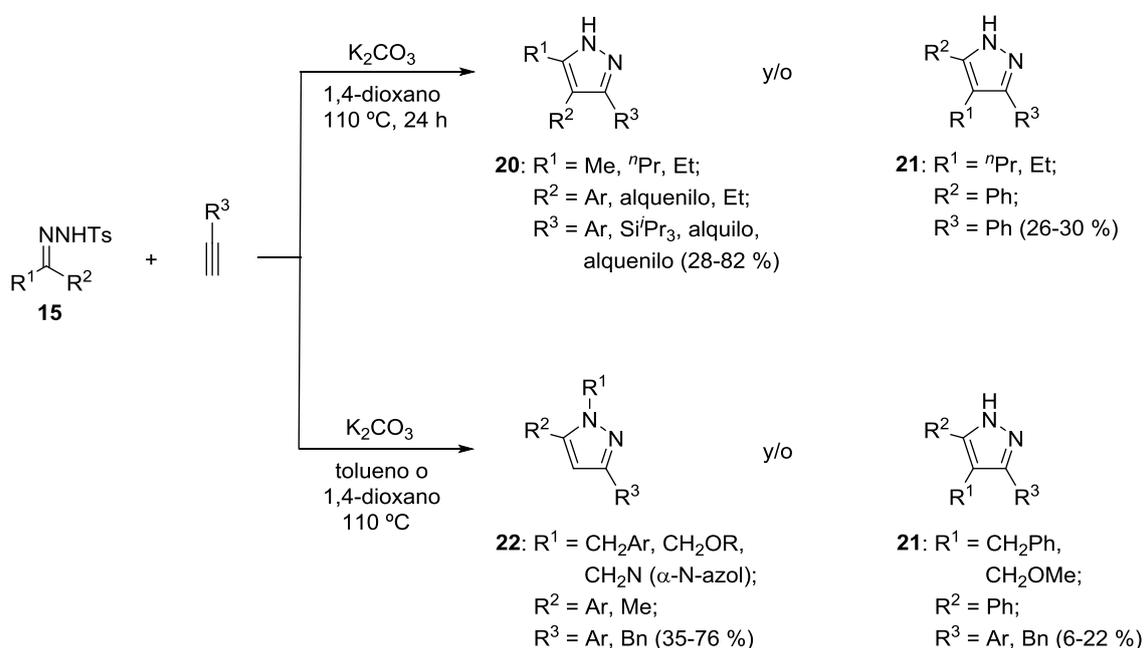


Esquema 13: Mecanismo de formación de ciclopropanos a partir de **15** y alquenos.

B.3.2. Reacción en cascada entre *N*-tosilhidrazonas y alquinos terminales

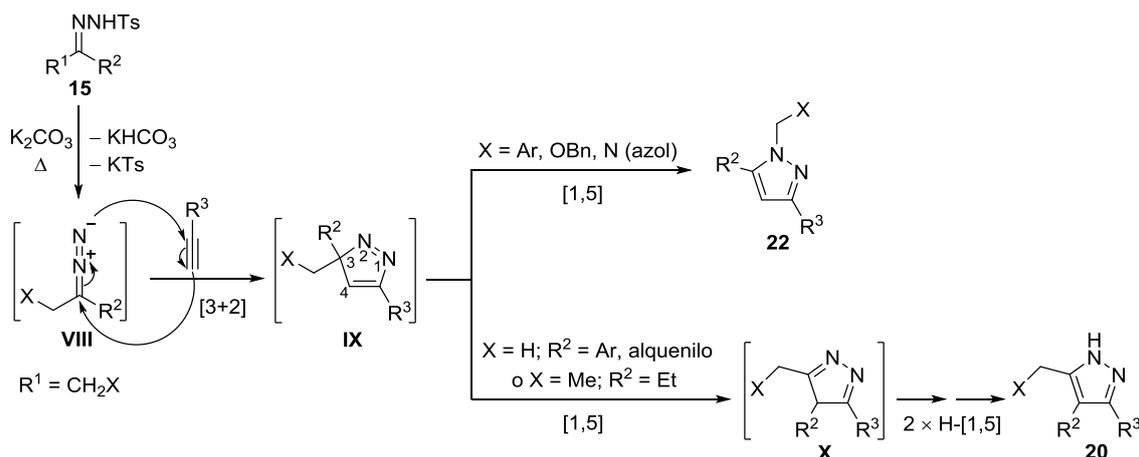
Cuando las *N*-tosilhidrazonas **15** reaccionan con alquinos terminales en presencia de bases, tiene lugar un proceso en cascada que permite obtener pirazoles 3,4,5- o 1,3,5-trisustituídos de forma selectiva (Esquema 14). La reacción es general para alquinos terminales con toda clase de sustituyentes aromáticos. Para obtener los mejores resultados habitualmente se emplea la siguiente proporción de los reactivos: 1 equiv de la hidrazona, 2 equiv del alquino y 2 equiv de la base (casi siempre K_2CO_3); y se utiliza 1,4-dioxano o tolueno como disolvente a 110 °C.²¹

Esquema 14: Síntesis de pirazoles 3,4,5- y 1,3,5-trisustituídos.^a



^a Todos los rendimientos corresponden a productos aislados.

Desde el punto de vista mecanístico estas reacciones en cascada constan de los siguientes pasos: 1) descomposición de la *N*-tosilhidrazona para dar lugar al diazocompuesto **VIII**; 2) reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre **VIII** y el alquino terminal, que conduce al 3*H*-pirazol **IX**;²² y 3) reagrupamiento sigmatrópico [1,5] de **IX**, etapa que determina la selectividad de la reacción y que puede dar lugar al 1*H*-pirazol 1,3,5-trisustituído **22** o al 4*H*-pirazol **X** como isómeros únicos o mayoritarios. Si se forma el 4*H*-pirazol **X**, aún tienen que ocurrir dos transposiciones sigmatrópicas adicionales para que éste pueda transformarse en 1*H*-pirazol 3,4,5-trisustituído **20** (Esquema 15).^{21, 23}



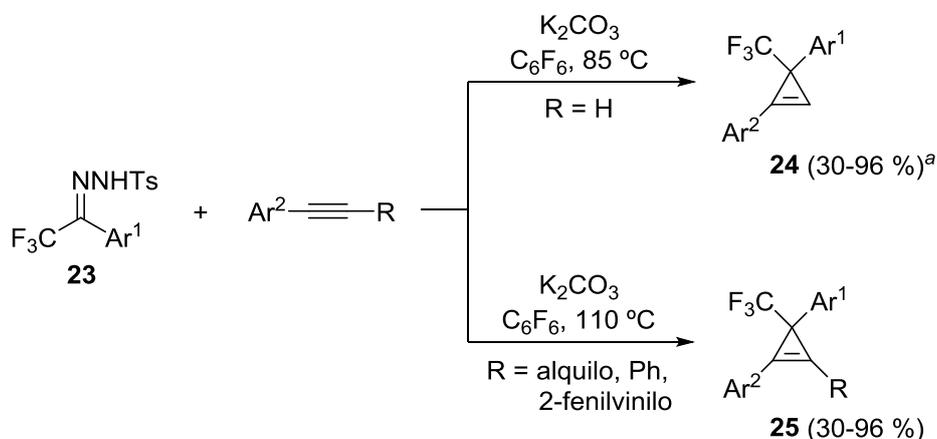
Esquema 15: Mecanismo de formación de pirazoles 1,3,5- y 3,4,5-trisustituidos.

El reagrupamiento sigmatrópico [1,5] que experimenta el 3*H*-pirazol **IX** es un proceso triplemente selectivo: 1) quimioselectivo, puesto que discrimina entre dos posibles grupos migrantes; 2) regioselectivo en lo que respecta al sentido de la migración; y 3) estereoespecífico, ya que la migración de grupos estereogénicos transcurre con retención de la configuración. El hecho de que se forme un quimio-/regioisómero u otro es consecuencia directa de la naturaleza de los sustituyentes de la *N*-tosilhidrazona de partida.

B.3.3. Reacción entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de 2,2,2-trifluoroacetofenonas y arilalquinos

Cuando las *N*-tosilhidrazonas **23** derivadas de 2,2,2-trifluoroacetofenonas se hacen reaccionar con alquinos terminales o internos en presencia de K_2CO_3 , se obtienen

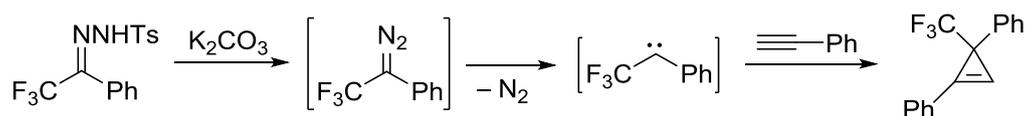
Esquema 16: Síntesis de cicloproenos tri- y tetrasustituidos.



^a Rendimientos de los productos aislados.

ciclopropenos tri- **24** o tetrasustituidos **25** (Esquema 16). Los mejores resultados se alcanzan cuando se utiliza hexafluorobenceno como disolvente a 85 o 110 °C, y se emplean 2 equiv del alquino por cada equiv de la hidrazona. Ejemplos de alquinos internos que se pueden emplear como sustratos en esta transformación incluyen diarilacetilenos, arilalquilacetilenos y arilalqueninos conjugados (en este último caso, la reacción se produce exclusivamente sobre el triple enlace, sin afectar al doble). En el caso de los alquinos terminales la reacción está restringida a acetilenos aromáticos: con los alifáticos no se llegan a formar ciclopropenos.²⁵

Desde el punto de vista mecanístico, la reacción comienza con la descomposición térmica de la tosilhidrazona promovida por K₂CO₃ para dar lugar al correspondiente diazocompuesto. Éste, a continuación, pierde nitrógeno y se transforma en carbeno. Por último, el carbeno reacciona con el alquino y se forma el ciclopropeno (Esquema 17).²⁵



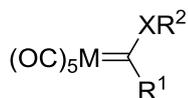
Esquema 17: Mecanismo de formación de 3-trifluorometilciclopropenos.

C. Complejos alcoxilquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6

C.1. Introducción

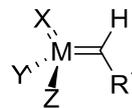
Se denomina complejo carbeno a la especie resultante de una combinación formal entre un carbeno y un fragmento organometálico.²⁶ Dichas especies se pueden dividir en dos categorías: carbenos de Schrock y carbenos de Fischer (Figura 3). Los primeros fueron descubiertos a principios de los años 1970 y actualmente se usan como catalizadores en metátesis de olefinas, mientras que los segundos fueron descritos por primera vez en 1964,²⁷ y desde entonces se han convertido en materiales indispensables en síntesis orgánica debido a su gran versatilidad.

Figura 3: Complejos carbeno derivados de metales del grupo 6. Estructura general y ejemplos representativos.^a



carbenos de Fischer

M = Cr, Mo, W;
 X = O, N, S;
 R¹ = alquilo, alquenido, alquinilo, arilo;
 R² = alquilo, arilo, alcanilo



carbenos de Schrock

M = Mo, W;
 X = NR²;
 Y = OR³, NR³R⁴;
 Z = alquilo, OR³, NR³R⁴;
 R¹ = alquilo, arilo;
 R² = alquilo, arilo;
 R³, R⁴ = alquilo, arilo

^a Se omiten carbenos derivados de metales de grupos distintos del 6 por no haber sido empleados en el presente estudio.

La clasificación de un compuesto como carbeno de Schrock o carbeno de Fischer se hace en función de los siguientes factores: el grupo y el estado de oxidación del átomo metálico, la naturaleza de los ligandos coordinados al metal y el carácter electrónico de los sustituyentes del carbono carbénico. Los carbenos de Schrock derivan de metales de los grupos 4-6 en altos estados de oxidación, los ligandos coordinados a su ion metálico son σ - y π -dadores, y los sustituyentes del carbono carbénico carecen de un carácter fuertemente electrón-dador. Los carbenos de Fischer, por su parte, derivan de metales de los grupos 6-9 en bajos estados de oxidación (habitualmente cero), y los ligandos coordinados al metal son fuertemente π -aceptores (normalmente ligandos carbonilo). A diferencia de los carbenos de Schrock, que tienen un carácter nucleófilo, los de Fischer son electrófilos: el par de electrones π de su enlace metal-carbeno se encuentra mucho más próximo al átomo metálico que al del carbono, lo cual se traduce en un desarrollo de carga positiva sobre este último. Además, la mayoría de los carbenos de Fischer utilizados en síntesis orgánica tienen un sustituyente como el alcoxi o el amino, que ejerce el efecto inductivo $-I$ sobre el carbono carbénico y con ello contribuye a hacer a éste más electrófilo, al mismo tiempo que lo estabiliza mediante el efecto resonante $+R$.

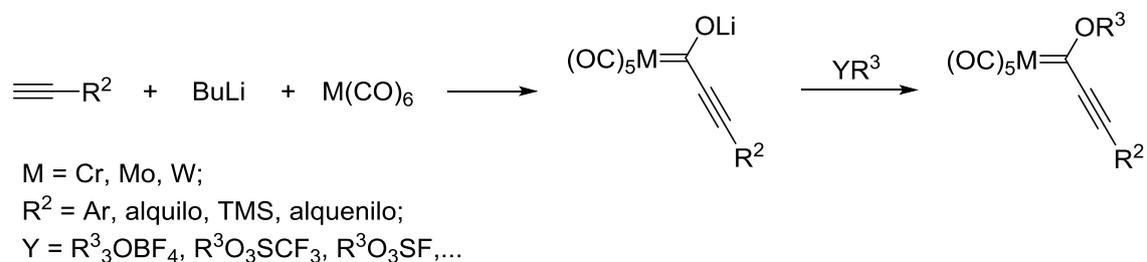
Como se ha dicho previamente, los carbenos de Fischer son compuestos de gran valor para el campo de la síntesis orgánica. En particular lo son los carbenos derivados de metales del grupo 6, y las características que los hacen tan interesantes son las siguientes:

- Se trata de compuestos organometálicos relativamente estables y, en general, fáciles de purificar y manipular.
- Pueden prepararse a escala y ser almacenados bajo atmósfera inerte durante varios meses.
- El carácter fuertemente electrón-aceptor del grupo pentacarbonilmetal hace que sean capaces de comportarse como reactivos muy versátiles, pudiendo exhibir diferentes patrones de reactividad. Esto permite obtener de manera regio- y estereoselectiva una gran variedad de estructuras altamente funcionalizadas. Además, el fragmento metálico se elimina fácilmente.
- La posibilidad de incorporar auxiliares quirales sobre diferentes sitios de la molécula hace que estos carbenos puedan funcionar como materiales de partida en procesos sintéticos diastéreo- y enantioselectivos.²⁸

En las siguientes secciones se revisarán los métodos de síntesis y la reactividad de los complejos alcoxialquínilcarbeno derivados de metales del grupo 6.

C.2. Síntesis de complejos alcoxialquínilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6

Los alcoxialquínilcarbenos derivados de metales del grupo 6 se preparan en dos pasos, siguiendo el método de Fischer (Esquema 18).²⁷ En el primer paso el derivado alquínil-litio, que se forma *in situ* a partir del correspondiente alquino y el BuLi, efectúa un ataque nucleófilo sobre uno de los ligandos del complejo hexacarbonilmetal para dar lugar a un carbeno intermedio. En el segundo paso dicho carbeno reacciona con un agente alquilante fuerte, como pueden ser los tetrafluoroboratos de trialquioxonio, los triflatos de alquilo o los fluorosulfonatos de alquilo, y se forma el producto final.



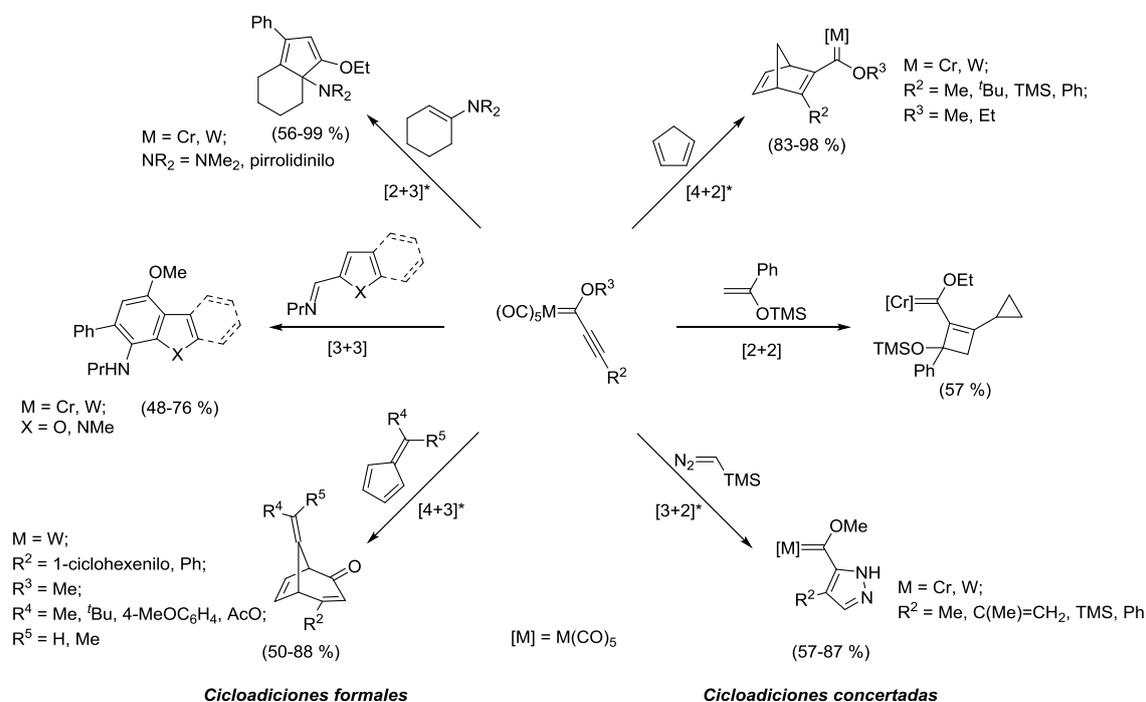
Esquema 18: Síntesis de complejos alcoxialquínilcarbeno de Fischer.

C.3. Reactividad de complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer derivados de metales del grupo 6

Los complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer se utilizan en síntesis orgánica como reactivos capaces de participar en procesos de formación regio- y/o diastereoselectiva de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.²⁸ La mayoría de estos procesos comienzan con una adición 1,4 al triple enlace o una adición 1,2 al enlace metal-carbeno (que esté favorecida la una o la otra depende del nucleófilo, del complejo carbeno y de las condiciones de reacción). En ambos casos el fragmento pentacarbonilmetal —fuertemente atractor de densidad electrónica— actúa como agente inductor, activando el doble o el triple enlace del carbeno frente al ataque nucleófilo.

C.3.1 Reacciones de cicloadición

En el Esquema 19 se muestran ejemplos de diferentes procesos de cicloadición que pueden experimentar los alcoxialquinilcarbenuos de Fischer en presencia de reactivos apropiados. Con 1,3-dienos o azadienos como productos de partida generalmente se obtienen cicloadductos de Diels-Alder.²⁹ Con alquenos electrónicamente ricos, tales como los enoléteres, se produce la cicloadición [2 + 2] y se forman deriva-



* La segunda cifra indica el número de átomos que el carbeno aporta al cicloadducto final.

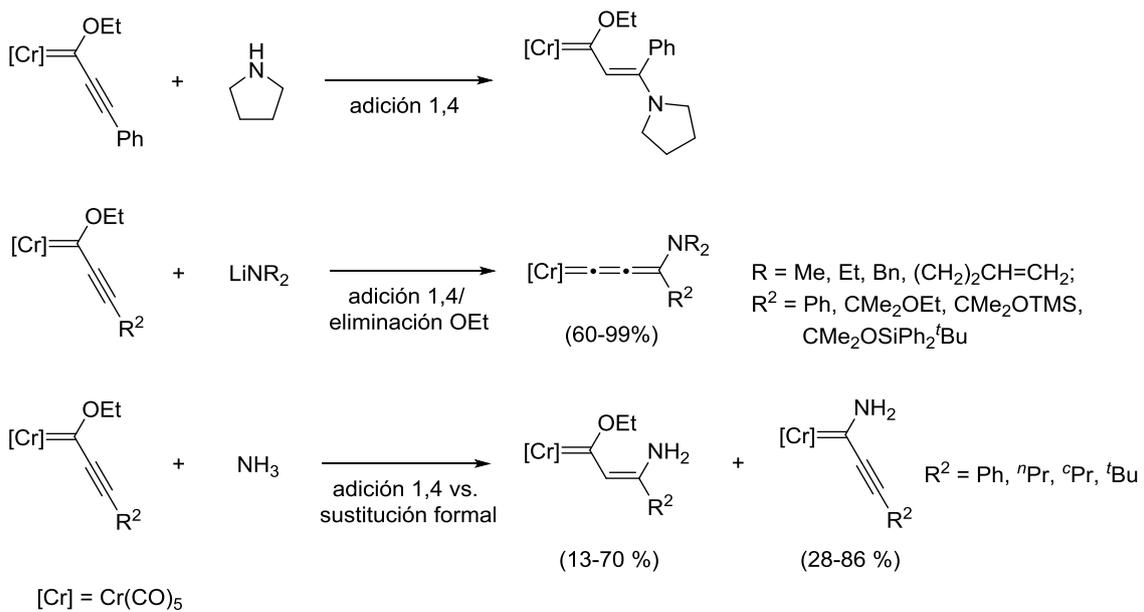
Esquema 19: Reacciones de cicloadición que experimentan los alcoxialquinilcarbenuos.

dos del ciclobuteno. Con 1,3-dipolos, tales como los derivados del diazometano, las nitronas o las nitriliminas, se obtienen cicloaductos [3 + 2].²⁶ En todas estas transformaciones los alcoxialquiniocarbenos participan como sintones de dos átomos, reaccionando únicamente a través del triple enlace, y los cicloaductos resultantes conservan el fragmento organometálico.

Por otra parte, los alcoxialquiniocarbenos pueden también experimentar reacciones que, sin ser procesos concertados de cicloadición desde el punto de vista mecanístico, conducen a productos análogos a los que se obtendrían en estos. Así, la reacción con enaminas cíclicas, mecanísticamente distinta de una cicloadición concertada, da lugar a ciclopentadienos ciclofusionados, que pueden ser contemplados como cicloaductos formales [3 + 2]. Con iminas no enolizables como reactivos de partida también tiene lugar una reacción de cicloadición formal [3 + 2], pero, en este caso, el mecanismo es diferente al del ejemplo anterior. Con iminas derivadas de furano-, benzofurano-, pirrol- e indol-2-carbaldehídos tiene lugar la reacción de cicloadición formal [3 + 3]. Finalmente, si se usan fulvenos como productos de partida se produce la cicloadición formal [4 + 3].²⁶ En todas estas transformaciones el carbeno participa como sintón de tres átomos (los dos carbonos del triple enlace y el carbono carbénico), y el producto final no conserva el fragmento pentacarbonilmetal.

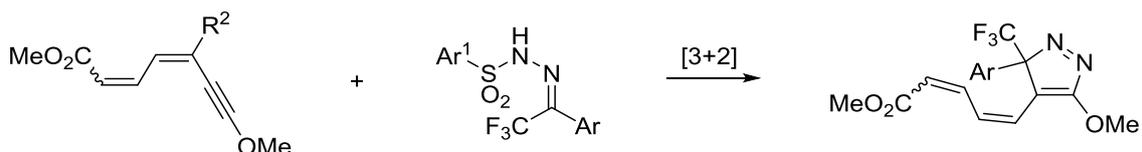
C.3.2. Reacciones de adición nucleófila 1,4 y 1,2

Las adiciones de alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos, tioles y fosfanos a alcoxialquiniocarbenos de Fischer generalmente dan lugar a aductos 1,4. En cambio, cuando se utilizan nucleófilos nitrogenados es posible obtener tanto aductos 1,4 como aductos 1,2 (Esquema 20). Por ejemplo, si se emplean nucleófilos tales como la pirrolidina, las anilinas *para*-sustituidas o las iminas, se obtienen aductos 1,4. Con amidas litiadas como nucleófilos a bajas temperaturas, el ataque 1,4 inicial es seguido de la pérdida del grupo alcoxi, y se obtienen complejos alenilideno como productos. Cuando se utilizan aminas secundarias como nucleófilos, la adición 1,4 compite con una segunda reacción (que normalmente es la de formación de alenilidenos), siendo necesario efectuar un control de temperatura si se pretende obtener un producto exclusivo (temperaturas altas para obtener aductos 1,4, y bajas para obtener alenilidenos). Por último, si se usa el amoníaco se obtienen mezclas del aducto 1,4 y el complejo alquiniaminocarbeno, que se forma como resultado de un ataque 1,2 inicial al carbono carbénico seguido de la pérdida del grupo alcoxi.²⁹



Objetivo

El objetivo inicial de este trabajo consistía en estudiar la reactividad de 1,3-butadien-5-inos *push-pull* frente a trifluorometil-*N*-tosilhidrazonas, con vistas a desarrollar una metodología que permitiera acceder a trifluorometilcarbociclos (Esquema 21). Sin embargo, los primeros experimentos en este sentido, llevados a cabo



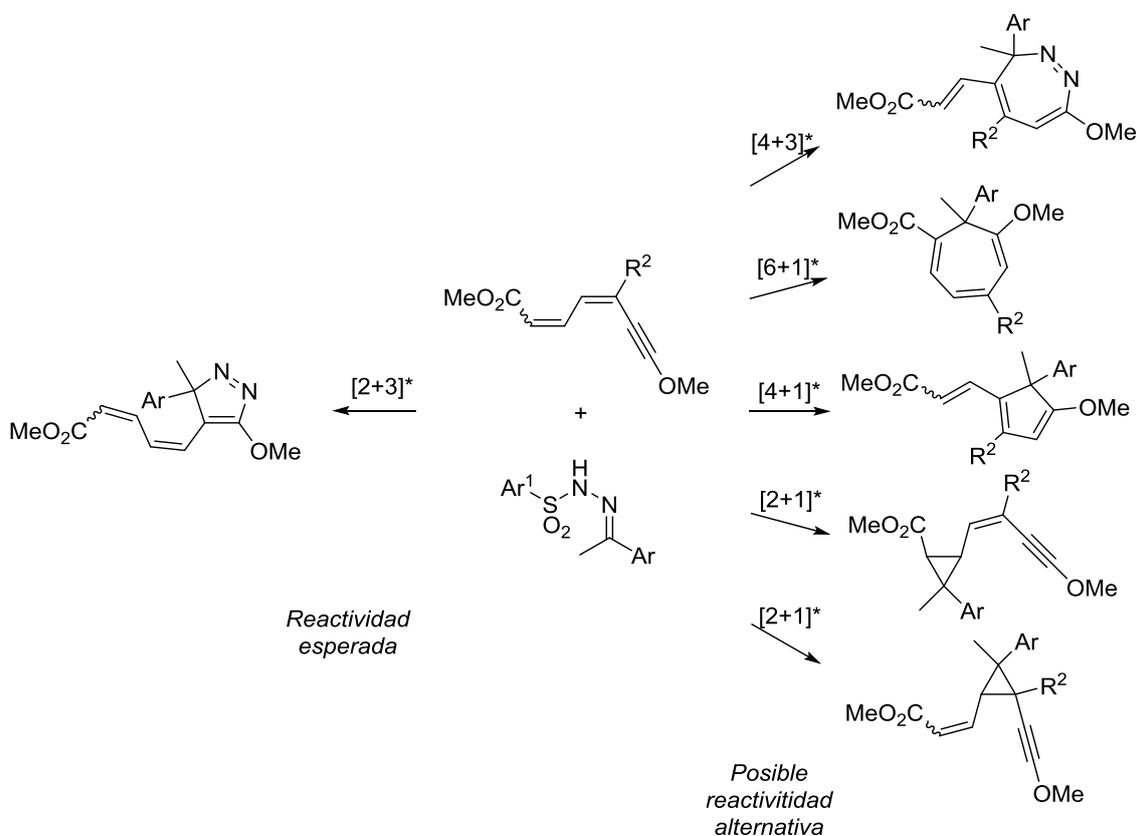
Esquema 21: Cicloaducto que se esperaba obtener a partir de dieninos *push-pull* y trifluorometil-*N*-tosilhidrazonas.

con *N*-sulfonilhidrazonas no fluoradas como reactivos, resultaron desalentadores, al haber dado lugar a mezclas complejas de especies de escaso interés. Ante la falta de resultados, se decidió cambiar de sustrato, sustituyendo el dienino por un complejo alcoxialquinilcarbeno de Fischer. El cambio resultó positivo, puesto que condujo a un 5-alcoxi-1*H*-pirazol 1,3-disustituido, que se obtuvo con moderado rendimiento. En vista de ello, se decidió modificar la línea de investigación original, aparcando definitivamente la experimentación con los dieninos, y redirigir el estudio hacia un nuevo objetivo: la optimización del proceso de formación de 5-alcoxi-1*H*-pirazoles 1,3-disustituidos a partir de *N*-sulfonilhidrazonas y complejos alcoxialquinilcarbeno de Fischer.

Discusión de resultados

Reacción entre dieninos *push-pull* y *N*-sulfonilhidrazonas

Como se ha dicho anteriormente, la investigación inicial se llevó a cabo utilizando 1,3-butadien-5-inos *push-pull* **1** y *N*-sulfonilhidrazonas como materiales de partida. Se esperaba obtener un producto de reacción cíclico que tendría una u otra estructura en función del tipo de transformación que tuviera lugar. Entre las reacciones que se contemplaban como posibles, la cicloadición [3 + 2] se consideraba la más probable. La *N*-sulfonilhidrazona participaría en esta reacción como sintón de tres átomos, mientras que el dienino reaccionaría únicamente a través del triple enlace, y se obtendría un 4*H*-pirazol como producto final. Las otras alternativas incluían la ciclopropanación de uno de los dos dobles enlaces del dienino, así como reacciones de cicloadición en las que el dienino aportaría cuatro o seis átomos, mientras que la *N*-sulfonilhidrazona contribuiría con uno o tres átomos (Esquema 22).

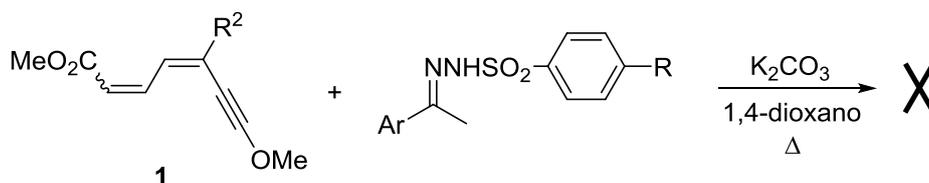


* La primera cifra denota el número de átomos que el dienino aporta al cicloaducto final, mientras que la segunda cifra indica el número de átomos que aporta la sulfonilhidrazona

Esquema 22: Reactividad teórica de dieninos *push-pull* frente a *N*-sulfonilhidrazonas.

Con la intención de obtener un ciclo de cinco o siete eslabones, se llevaron a cabo tres reacciones entre 1,3-butadien-5-inos *push-pull* **1** y *N*-sulfonilhidrazonas en presencia de K₂CO₃, empleando una proporción 1 : 1,1 : 2,2 de dichos reactivos (Tabla 1). Las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte y se usó 1,4-dioxano como disolvente (en cada caso, un volumen correspondiente a una concentración molar de la hidrazona de 0,25 M). En los tres casos se obtuvieron mezclas complejas en las que se detectaron especies de escaso interés y productos de descomposición de la hidrazona.

Tabla 1: Reacción entre 1,3-butadien-5-inos *push-pull* y *N*-sulfonilhidrazonas.



Entr.	1	R ²	Hidr.	Ar	R	n de 1 (mmol)	T (°C)	t _r (h)
1	<i>trans</i> - 1b	Tol	26	Tol	OMe	0,22	110	24
2	<i>cis</i> - 1b	Tol	26	Tol	OMe	0,08	110	24
3	<i>cis</i> - 1a	Ph	15a	Ph	Me	1,12	100	~117

Reacción entre complejos alcoxialquilcarbeno de Fischer y *N*-sulfonilhidrazonas

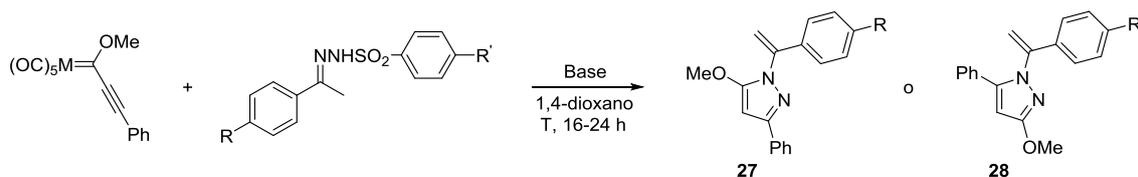
Al hacer reaccionar el complejo feniletinilmetoxicarbeno de cromo **5a** con la *N*-sulfonilhidrazona **26** en presencia de K₂CO₃, tuvo lugar un proceso de cicloadición formal [3 + 2] que condujo a la obtención del 3-fenil-5-metoxi-1-(1-tolilitenil)-1*H*-pirazol **27a** o de su regioisómero 5-fenil-3-metoxi-1-(1-tolilitenil)-1*H*-pirazol **28a**. Se obtuvo asimismo un producto secundario, cuya estructura aún no se ha podido esclarecer.

Lo interesante de este resultado es que la hidrazona participa en la reacción como sintón de dos átomos de nitrógeno, cuando lo habitual es que las *N*-sulfonilhidrazonas se comporten en procesos de cicloadición como sintones de tres unidades (dos átomos de nitrógeno y uno de carbono) o como sintones de un átomo de carbono.⁹ Por otra parte, los 5-alcoksi-1*H*-pirazoles han encontrado amplia aplicación en agroquímica como pesticidas (insecticidas, germicidas y acaricidas), y en química farmacéutica como inhibidores de la fosfodiesterasa 10, por lo que el desarrollo de nuevos métodos de sín-

tesis de estos compuestos no deja de ser una tarea importante.

A pesar de que la reacción inicial se llevó a cabo con la hidrazona **26** (R = Me; R' = OMe) como reactivo de partida, en la posterior labor de optimización (Tabla 2) se utilizaron las hidrazonas **15b** (R = R' = Me) y **15c** (R = OMe, R' = Me). Con la primera se obtuvo el pirazol **27a** (el mismo que se había obtenido en la reacción inicial a partir de la hidrazona **26**), y con la segunda, el pirazol **27b**. En cuanto a los carbenos, se utili-

Tabla 2: Síntesis de 5-metoxi-1H-pirazoles 1,3-disustituídos. Optimización.^a



Entr.	Carbeno (n equiv)	M	Hidr. (n equiv)	R	R'	C (M) ^b	Base (n equiv)	T (°C)	Rto. de 27 (%) ^c
1	5a (1)	Cr	26 (1,1)	Me	OMe	0,25	K ₂ CO ₃ (2,2)	110	27
2 ^d	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,03	K ₂ CO ₃ (2)	110	mezcla compl.
3	5a (1)	Cr	15b (1,1)	Me	Me	0,03	K ₂ CO ₃ (2,2)	T _{amb}	—
4 ^e	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (1)	60	14
5	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (2)	60	27
6 ^f	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (2)	60	31
7 ^f	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	NaH (1,1)	T _{amb}	31
8	5a (1)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	NaOH (2)	60	17
9	5a (2)	Cr	15b (1)	Me	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (2)	60	40
10	29 (1)	W	15b (1)	Me	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (2)	100	38
11	29 (1)	W	15c (1)	OMe	Me	0,1	K ₂ CO ₃ (8,5)	60	46
12	29 (1)	W	15c (2)	OMe	Me	0,2	K ₂ CO ₃ (10)	60	62 ^g
13	29 (1)	W	15c (1,5)	OMe	Me	0,15	K ₂ CO ₃ (5)	60	60 ^h

^a Se emplearon 0,1 mmol del reactivo limitante en todas las reacciones, excepto las de las Entradas 1 (1 mmol), 3 (0,09 mmol) y 13 (0,3 mmol). ^b Concentración molar de la hidrazona. ^c Rendimiento del producto aislado. ^d La reacción se llevó a cabo a reflujo. ^e Se usó tolueno como dte. ^f Se usó THF como dte. ^g Dato dudoso, ya que el producto no estaba suficientemente seco en el momento de la pesada. ^h Valor obtenido al sumar dos porciones del producto: una que se aisló mediante cromatografía de columna y otra que —por encontrarse mezclada con un segundo componente— se tuvo que aislar mediante TLC preparativa.

zaron dos: **5a** (M = Cr), que ya se había empleado en la reacción inicial, y **29** (M = W). Respecto a las bases y disolventes, en la mayoría de los ensayos se utilizaron K_2CO_3 y 1,4-dioxano.

El primer ensayo (Entrada 2) se llevó a cabo a reflujo, lo cual resultó contraproducente, pues condujo a una mezcla compleja de productos. En el siguiente ensayo (Entrada 3) no se obtuvo ningún producto, lo que indica que usando 1,4-dioxano como disolvente se requieren temperaturas más altas que la del ambiente para que la reacción tenga lugar. A continuación, se probó tolueno como disolvente (Entrada 4), pero se obtuvo un rendimiento pobre. Los dos siguientes ensayos (Entradas 5 y 6) se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones experimentales, con los mismos reactivos de partida y empleando idénticas cantidades de los mismos, pero con distintos disolventes: 1,4-dioxano en un caso, y THF en el otro. Con THF se obtuvo un rendimiento ligeramente superior que con 1,4-dioxano. A continuación, se probaron dos bases: NaH y NaOH (Entradas 7 y 8). El ensayo con NaH se llevó a cabo en condiciones experimentales más suaves (a T_{amb}) que el ensayo con NaOH (a 60 °C), y sin embargo condujo a un mejor resultado. En la siguiente reacción (Entrada 9) se logró el mayor rendimiento que se ha llegado a obtener empleando el carbeno **5a** y la hidrazona **15b** como materiales de partida. Cuando, a continuación (Entrada 10), se llevó a cabo un ensayo con la misma hidrazona (**15b**), pero distinto carbeno (**29**), se produjo un ligero descenso en el rendimiento respecto al ensayo anterior. No obstante, no hay que achacar este efecto al cambio que se realizó en el complejo carbeno (en todos los ensayos posteriores, con **28** como producto de partida, se han obtenido mejores resultados que en ensayos con **5a**), sino al hecho de haber aumentado la temperatura (a 100 °C) respecto al ensayo anterior (60 °C). Los últimos experimentos (Entradas 11-13) se llevaron a cabo empleando la hidrazona **15c** y el carbeno **29** como materiales de partida, y condujeron a rendimientos más altos que todos los ensayos anteriores. Lo más probable es que esta mejora deba atribuirse al hecho de haber sustituido el carbeno de Cr por uno de W (que, por lo general, son más estables y menos propensos a descomponerse durante una reacción), aunque tampoco hay que descartar la posibilidad de que la naturaleza electrónica de la sulfonilhidrazona pueda ejercer algún tipo de influencia sobre los resultados (puesto que **15c**, a diferencia de las hidrazonas que se habían utilizado previamente, deriva de una acetofenona con un grupo fuertemente electrón-dador en la posición *para* del anillo aromático).

En definitiva, aún se tienen que hacer más ensayos para determinar las condiciones de reacción óptimas para el proceso de formación de 5-metoxi-1*H*-pirazoles 1,3-disustituídos; por ahora, los rendimientos más altos se han obtenido con K₂CO₃ como base y 1,4-dioxano como disolvente a 60 °C en ausencia de reflujo (Entradas 9, 11-13), y la proporción de los reactivos que mejor resultado ha dado es: 0,3 mmol de **29**, 0,45 mmol de **15c**, 1,5 mmol de K₂CO₃ y 3 mL de 1,4-dioxano (Entrada 13).

Para determinar la estructura del pirazol que se forma a partir de alcoxilquinilcarbenos de Fischer y *N*-sulfonilhidrazonas se realizaron experimentos de RMN (RMN-¹H, RMN-¹³C, HSQC, COSY, HMBC, ¹⁵N-HMBC y NOESY), HRMS e IR. No obstante, no se ha podido confirmar de cual de los dos posibles regioisómeros se trata exactamente. Por consiguiente, a falta de otras pruebas que puedan ser llevadas a cabo en el futuro, a lo largo del resto de la discusión se asumirá que el producto obtenido es el regioisómero **27**, pues sería el resultante de la adición inicial 1,4 al complejo carbeno, que sería la reactividad más esperada.³⁰

A continuación, se comentarán en detalle los espectros RMN-¹H y RMN-¹³C de **27a** (R = Me; Entradas 1-10).

En el espectro RMN-¹H (Figura 4) las señales más desapantalladas, a 7,87 (d) y

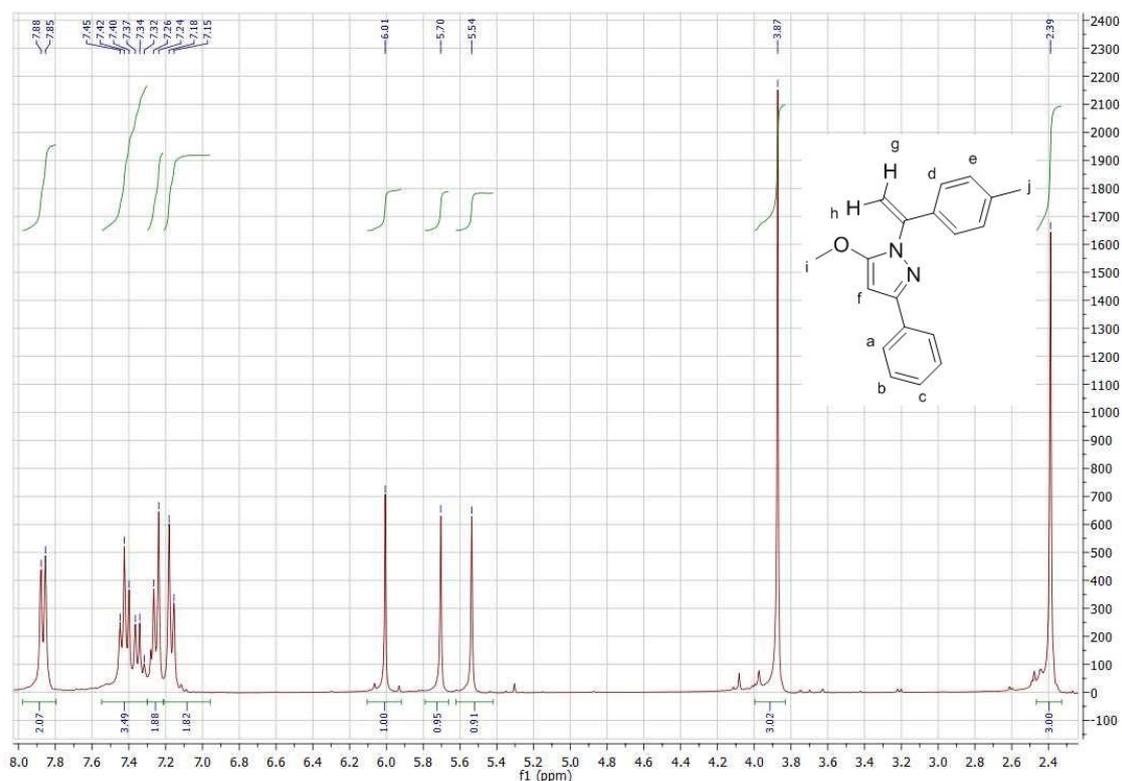


Figura 4: Espectro RMN-¹H de **27a**.

a 7,48-7,30 ppm (m), corresponden a los protones del grupo fenilo: el doblete, a los protones H^a, y el multiplete, a los protones H^b y al H^c. A 7,25 y a 7,17 ppm se observan dos dobletes cuyo característico aspecto es indicativo de un sistema aromático *para*-disustituido; corresponden, por tanto, el primero a los protones *orto* H^d del toliilo y el segundo a los protones *meta* H^e del mismo grupo. El singulete a 6,01 corresponde al protón H^f del anillo pirazólico. Le siguen dos singuletes, a 5,70 y a 5,54 ppm, que corresponden, respectivamente, a los protones metilidénicos H^g y H^h. Por último, a 3,87 y a 2,39 ppm aparecen dos singuletes intensos, que corresponden el primero a los protones Hⁱ del grupo metoxi y el segundo a los protones H^j del metilo.

En el espectro RMN-¹³C (Figura 5) las señales a 156,9 y a 150,4 ppm corresponden, respectivamente, a los carbonos “cuaternarios” C^a y C^b del anillo de pirazol. El pico que se observa a 143,3 ppm corresponde al carbono alquénico C^c. A 138,7 ppm aparece el pico de C^d, que es uno de los dos carbonos *para* de la molécula. A 133,5 y a 133,4 ppm aparecen las señales de C^e y C^f, los dos carbonos *ipso* de la molécula. Las cuatro señales intensas a 129,0, 128,5, 126,2 y 125,5 ppm corresponden, respectivamente, a C^g, C^h, Cⁱ y C^k, los carbonos *meta* y *orto* de la molécula. El pico a 127,9 ppm corresponde a Cⁱ, el carbono *para* del grupo fenilo. A 110,6 ppm aparece la

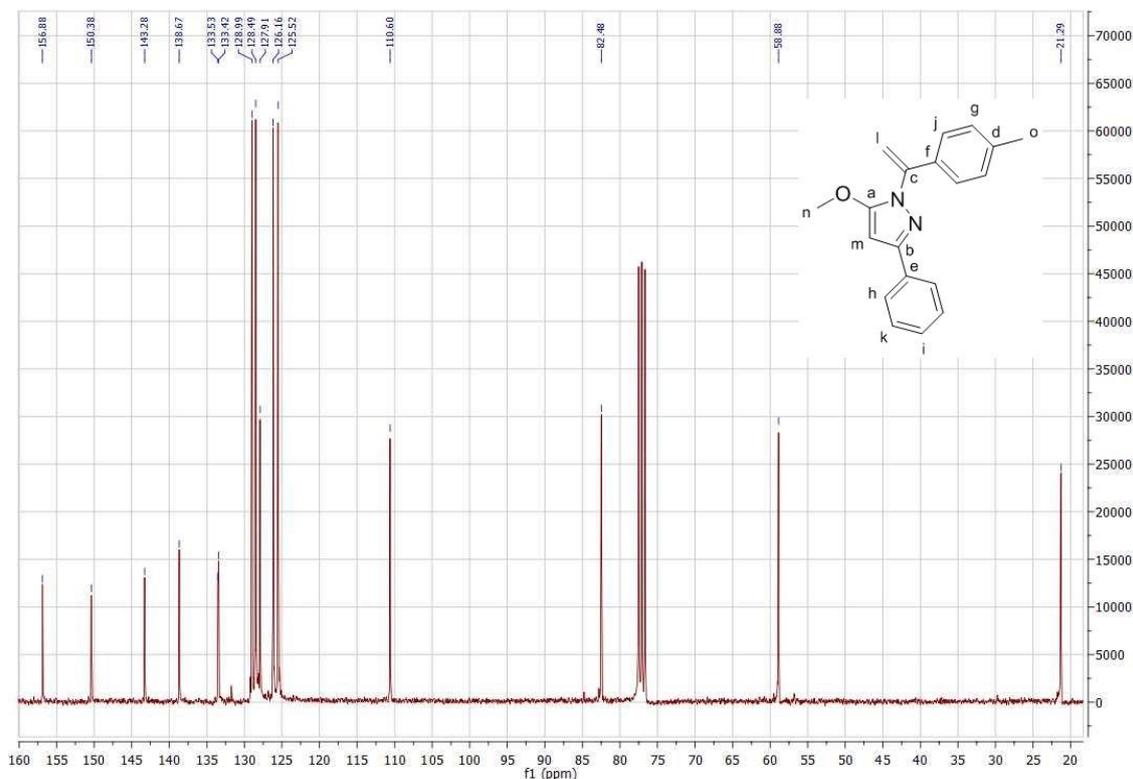
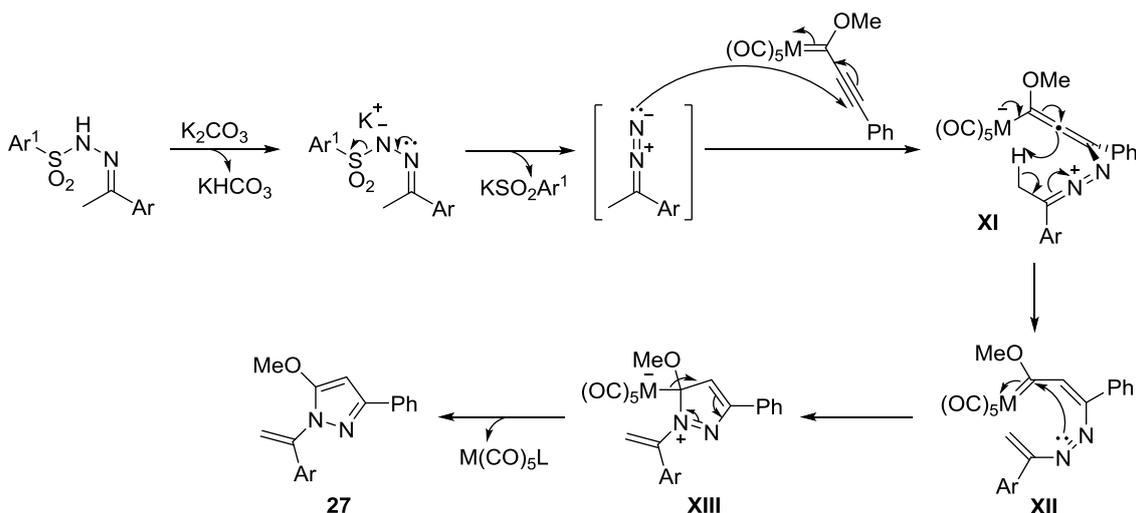


Figura 5: Espectro RMN-¹³C de 27a.

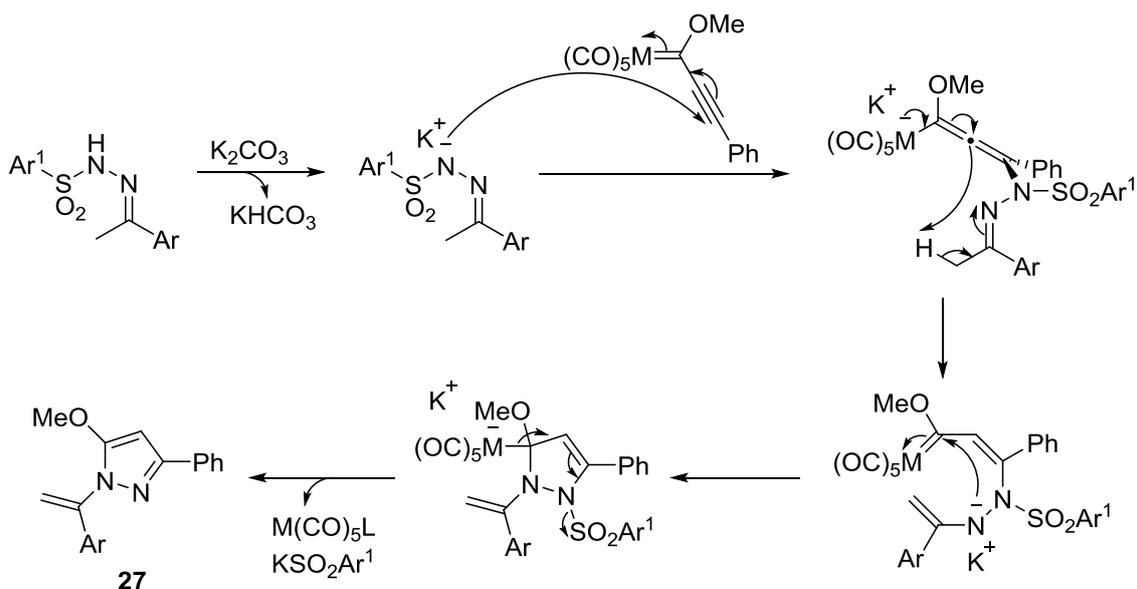
señal del carbono metilidénico C^l. A 82,5 ppm se observa el pico de C^m, que es el único carbono pirazólico que no lleva sustituyente. Las dos últimas señales, a 58,9 y a 21,3 ppm, corresponden la primera al carbono Cⁿ del grupo metoxi y la segunda al carbono C^o del metilo.

La formación de **27** a partir de *N*-sulfonilhidrazonas y complejos feniletinilmetoxicarbeno tipo Fischer se podría explicar mediante un mecanismo que se muestra en el Esquema 23. La reacción comenzaría con el ataque nucleófilo 1,4 del diazocompuesto, formado *in situ* por descomposición de la hidrazona, al triple enlace del carbeno. El alenilmetalato **XI** resultante experimentaría, a continuación, la pérdida de la función aleno para transformarse en un nuevo intermedio **XII**. Seguidamente, **XII** experimentaría un proceso de ciclación intramolecular para dar lugar a **XIII**. Finalmente, la pérdida del fragmento pentacarbonilmetal promovería la aromatización de **XIII**, que se transformaría en **27**.



Esquema 23: Mecanismo propuesto para la formación de pirazoles **27**.

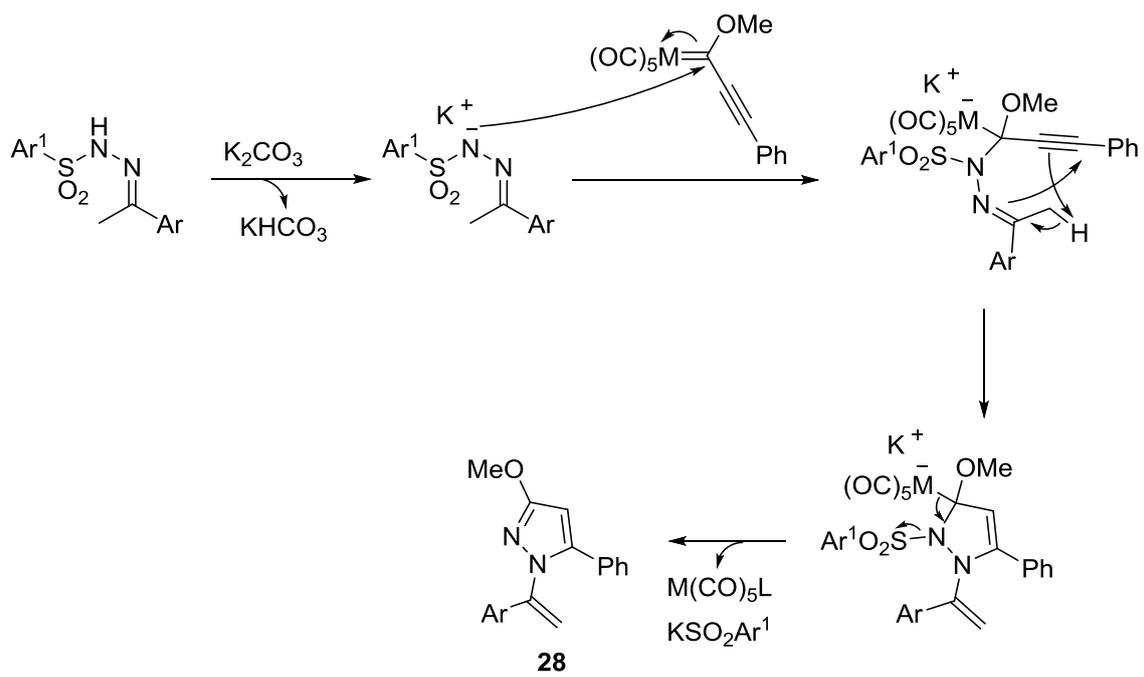
Alternativamente, podría ocurrir que el diazocompuesto no se llegara a formar. En este caso sería la sulfonilhidrazona desprotonada quien efectuaría el ataque nucleófilo 1,4 al complejo carbeno. En su conjunto, sería un mecanismo similar al presentado en el esquema anterior, pero en este caso la pérdida del grupo sulfonilo tendría lugar en un estadio más avanzado (Esquema 24).



Esquema 24: Mecanismo alternativo para la formación de pirazoles **27**.

Para determinar cual de los dos mecanismos es el que realmente tiene lugar, se llevarán a cabo estudios computacionales DFT. También han quedado pendientes de realizar estudios de marcaje isotópico, principalmente con sulfonilhidrazonas deuteradas, que puedan aportar alguna evidencia más de apoyo a alguno de estos dos mecanismos.

Por otra parte, la formación del otro posible regioisómero (**28**) se explicaría considerando el ataque inicial de la sulfonilhidrazona desprotonada (Esquema 25) o del diazocompuesto al carbono carbénico, y el posterior proceso de ciclación intermolecular seguido de aromatización. Alternativamente, la pérdida del fragmento metálico y del grupo arilsulfonilo podrían tener lugar con anterioridad al proceso de ciclación.



Esquema 25: Un posible mecanismo de formación de **28**.

Parte experimental

Aspectos generales

Condiciones de trabajo

A excepción del proceso de preparación de la *N*-tosilhidrazona **15a**, el resto de las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte, empleando matraces Schlenk y línea N₂/vacío.

Para reacciones a baja temperatura se emplearon unas veces mezclas frigoríficas de acetona y nitrógeno líquido, otras baños de agua y hielo, según el grado de enfriamiento que fuese requerido. Para reacciones a alta temperatura se emplearon baños de aceite y una placa calefactora dotada de termómetro de contacto. Para la recristalización del crudo **15a** se utilizó una manta eléctrica.

Disolventes

Para reacciones realizadas bajo atmósfera inerte se emplearon disolventes que, previo uso, habían sido secados y desoxigenados. El resto de los disolventes empleados se usaron tal cual habían sido adquiridos comercialmente, sin que se les llegara a someter a ningún proceso de purificación adicional.

Sustratos de partida

Los dieninos **1a** y **1b** se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito por Barluenga y colaboradores.⁵ Todos los reactivos utilizados en su preparación, a excepción de los carbenos **5a** (R² = Ph) y **5b** (R² = Tol), fueron adquiridos comercialmente.

Los carbenos **5a**, **5b** y **29** se prepararon siguiendo un procedimiento similar al desarrollado por Fischer para la síntesis de complejos alcoialquilcarbeno derivados de metales del grupo 6.²⁷

La *N*-tosilhidrazona **15a** se preparó a partir de la acetofenona y la tosilhidracina comerciales, siguiendo un procedimiento muy similar al descrito por Farnum.^{24b} Las hidrazonas **26**, **15b** y **15c** fueron preparadas por estudiantes de doctorado, siguiendo el procedimiento anterior.

Técnicas cromatográficas

La separación de mezclas complejas de productos y el aislamiento y purificación de los componentes individuales se hicieron por cromatografía de columna, empleando gel de sílice como relleno y mezclas de hexano y AcOEt como eluyente. En varias ocasiones, al no conseguir separar dos componentes mediante la técnica anterior, se recurrió a la TLC preparativa.

Para el seguimiento de las reacciones, la detección de productos en las separaciones por cromatografía de columna, la comprobación del grado de descomposición de los compuestos y otros fines se empleó la técnica de TLC. Para llevar a cabo dicha técnica se utilizaron placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio. El revelado de las mismas se hizo por exposición a la radiación UV.

Técnicas analíticas

Para experimentos de RMN se utilizaron dos espectrómetros: Bruker AV-300 (RMN-¹H, 300,13 MHz y RMN-¹³C, 75,45 MHz), equipado con un intercambiador automático de muestras, y Bruker AV-600 (600,15 MHz). Todas las muestras se prepararon empleando CDCl₃ como disolvente. En los experimentos de ¹H se utilizó TMS como referencia interna; en los de ¹³C, las señales residuales del disolvente. Para designar la multiplicidad de las señales se emplean las abreviaturas habituales: s (singulete), d (doblete), m (multiplete). Los desplazamientos químicos, δ , se expresan en ppm, y las constantes de acoplamiento, *J*, en Hz.

Para determinar los pesos moleculares de **27a** y **27b** se utilizaron espectrómetros de masas de alta resolución Bruker Impact II. La caracterización de dichos compuestos se completó registrando los correspondientes espectros IR en un espectrómetro FT-IR.

Procedimientos experimentales

Sustratos de partida³¹

Síntesis de pentacarbonil[metoxi(toliletinil)carbeno]cromo(0) (**5b**)

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂ se suspendió Cr(CO)₆ (7,1 mmol, 1,56 g) en THF seco (30 mL) y, seguidamente, se adicionó el tolilacetileno (7,1 mmol,

0,9 mL). La mezcla se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se añadió una disolución de BuLi 1,6 M en hexano (1,1 equiv, 7,8 mmol, 4,9 mL). La mezcla reactiva se dejó agitando durante 24 h, tras lo cual el matraz se llevó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, bajo atmósfera de N_2 se adicionó TfOMe (2 equiv, 14,2 mmol, 1,6 mL). La mezcla reactiva se dejó agitando durante 5 min, y, a continuación, se retiró el baño frío y se mantuvo la agitación durante 30 min a T_{amb} . Para detener la reacción se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta pH básico, y la mezcla se mantuvo agitando durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con AcOEt, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después del filtrado, se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida en el rotavapor, y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna con relleno de gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt 20 : 1 y 10 : 1. A continuación, se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida en el rotavapor, y, después de añadir hexano al matraz, el producto se guardó en el arcón hasta su cristalización. Después del filtrado, el sólido se secó en la rotatoria. Se obtuvieron 1,46 g (4,17 mmol, 59 %) de **5b**.

Síntesis de 5-fenil-7-metoxi-2,4-heptadien-6-inoato de metilo (1a)

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N_2 se disolvió el pentacarbonil[metoxi(feniletinil)carbeno]cromo(0) (3 mmol, 1,01 g) en 1,4-dioxano seco (30 mL). La disolución se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras lo cual se adicionó el 2-metoxifurano (6 mmol, 0,57 mL). La mezcla reactiva se dejó agitando durante 24 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna con relleno de gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt en creciente orden de polaridad. Se obtuvieron isómeros *cis*-**1a** (1,12 mmol, 272,4 mg, 37 %) y *trans*-**1a** (0,22 mmol, 54,2 mg, 7 %).

Síntesis de N-tosilfenilmetilhidrazona (15a)

En un matraz de 50 mL de boca grande se disolvió la tosilhidracina (11,16 mmol, 2,14 g) en MeOH (6,25 mL) y, seguidamente, se adicionó la acetofenona (10 mmol, 1,18 mL) mediante goteo. La mezcla reactiva se mantuvo agitando durante 2 h (y mientras se agitaba hubo que añadir más MeOH, porque el anterior se había consumido). El producto crudo se filtró sobre placa filtrante y se secó en la rotatoria. El sólido se recrystalizó en MeOH y los cristales se secaron en la rotatoria. Se obtuvieron

0,958 g (3,32 mmol, 33 %) de **15a**.

Reacción entre 1,3-butadien-5-inos *push-pull* y *N*-sulfonilhidrazonas

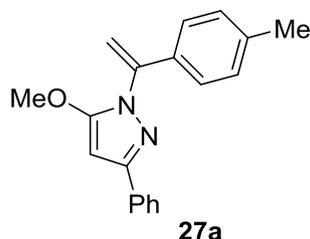
En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂ se introdujeron los reactivos en el siguiente orden: K₂CO₃ (0,18 mmol, 24,3 mg), el *cis*-7-metoxi-5-tolil-2,4-heptadien-6-inoato de metilo (0,08 mmol, 20,7 mg) disuelto en 1,4-dioxano seco (0,36 mL) y, por último, la *N*-(*p*-toluensulfonil)metiltolilhidrazona (0,09 mmol, 28,3 mg). La mezcla reactiva se dejó agitando bajo reflujo a 110 °C durante 24 h, después de lo cual el matraz se enfrió a T_{amb}. Se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida en el rotavapor. Se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH básico y, a continuación, se extrajo la capa acuosa con DCM (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con la disolución saturada de NaHCO₃ y, después, con la disolución acuosa saturada de NaCl, tras lo cual se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después del filtrado se eliminaron los disolventes bajo presión reducida en el rotavapor y, a continuación, el residuo se secó en la rotatoria. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna con relleno de gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt. Se aislaron varias especies de escaso interés.

Reacción entre complejos alquilmtoxycarbena de Fischer y *N*-sulfonilhidrazonas

Síntesis de 3-fenil-5-metoxi-1-(1-toliletetil)-1*H*-pirazol (27a)

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂ se introdujeron los siguientes componentes: K₂CO₃ (2,20 mmol, 304,0 mg), pentacarbonil[metoxi(feniletetil)carbena]cromo(0) (1,00 mmol, 336,2 mg), *N*-(*p*-toluensulfonil)metiltolilhidrazona (1,10 mmol, 350,2 mg) y 1,4-dioxano seco (4,4 mL). La mezcla reactiva se dejó agitando a 110 °C durante 24 h, después de lo cual el matraz se enfrió a T_{amb}. Se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida en el rotavapor. Se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH básico y, a continuación, se extrajo la capa acuosa con DCM (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y, después, con una disolución acuosa saturada de NaCl, tras lo cual se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después del filtrado, se eliminaron los disolventes bajo presión reducida en el rotavapor y, a continuación, el residuo se se-

có en la rotatoria. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna con relleno de gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt 50 : 1 y 20 : 1. Se obtuvieron 79,8 mg del compuesto **27a** (0,27 mmol, 27 %) en forma de un líquido de color verde sucio, y 24,2 mg de un compuesto secundario.



RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,55-7,30 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

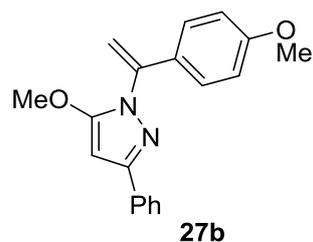
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 156,9 (C), 150,4 (C), 143,3 (C), 138,7 (C), 133,5 (C), 133,4 (C), 129,0 (2 × CH), 128,5 (2 × CH), 127,9 (CH), 126,2 (2 × CH), 125,5 (2 × CH), 110,6 (CH₂), 82,5 (CH), 58,9 (CH₃), 21,3 (CH₃).

IR (película líquida, NaCl): 3060, 3030, 2970, 2936, 1703, 1627, 1604, 1582, 1560, 1515, 1381, 1219, 1187, 1172, 1149, 1082, 1022, 948, 918, 821, 746, 694 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺ 291,1492; encontrado, 291,1488.

Síntesis de 3-fenil-5-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)etenil)-1H-pirazol (**27b**)

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂ se introdujeron los siguientes componentes: K₂CO₃ (1,50 mmol, 207,3 mg), pentacarbonil[metoxi(feniletinil)carbeno]volframio(0) (0,30 mmol, 140,4 mg), *N*-(*p*-toluensulfonil)metil-*p*-metoxifenilhidrazona (0,45 mmol, 143,3 mg) y 1,4-dioxano seco (3 mL). La mezcla reactiva se dejó agitando a 60 °C durante 21 h y 30 min, tras lo cual se comprobó por TLC (eluyente: hexano/AcOEt 9 : 1) que el carbeno de partida se había consumido por completo. El matraz se enfrió a T_{amb}. Se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna con relleno de gel de sílice, empleando como eluyente mezclas de hexano y AcOEt 10 : 1, 9 : 1 y 8 : 2. Se obtuvieron 55,7 mg (0,18 mmol, 60 %) del compuesto **27b** en forma de un líquido amarillo, y 12,7 mg de un compuesto secundario.



RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,51-7,31 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160,1 (C), 156,9 (C), 150,4 (C), 142,8 (C), 133,5 (C), 128,8 (C), 128,5 (2 × CH), 127,9 (CH), 127,6 (2 × CH), 125,5 (2 × CH), 113,7 (2 × CH), 109,6 (CH₂), 82,4 (CH), 58,9 (CH₃), 55,3 (CH₃).

IR (película líquida, NaCl): 3063, 3008, 2965, 2937, 2843, 1696, 1634, 1606, 1560, 1513, 1382, 1252, 1181, 1149, 1071, 1031, 953, 910, 833, 733, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺ 307,1441; encontrado, 307,1444.

Conclusiones

1. La reacción entre 1,3-butadien-5-inos *push-pull* y *N*-sulfonilhidrazonas no fluoradas conduce a mezclas complejas y productos de escaso interés resultantes de la descomposición de las hidrazonas.
2. La reacción entre complejos feniletinilmetoxicarbena de Fischer derivados de metales del grupo 6 y *N*-sulfonilhidrazonas conduce a 5-metoxi-1*H*-pirazoles 1,3-disustituídos en presencia de bases. Con el carbena de W se han obtenido mejores rendimientos que con el de Cr.
3. Dicha reacción constituye el primer ejemplo en el que las *N*-sulfonilhidrazonas se comportan como dadoras únicamente de dos átomos de nitrógeno en reacciones de heterociclación.

Agradecimientos

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Pr. E. Aguilar por su ayuda y, entre otras cosas, por haber sugerido el cambio de sustrato con el que se modificó la reacción original y que ha permitido obtener el primer producto. Quiero agradecer también al Dr. A. Gutiérrez por su colaboración en este trabajo.

Bibliografía

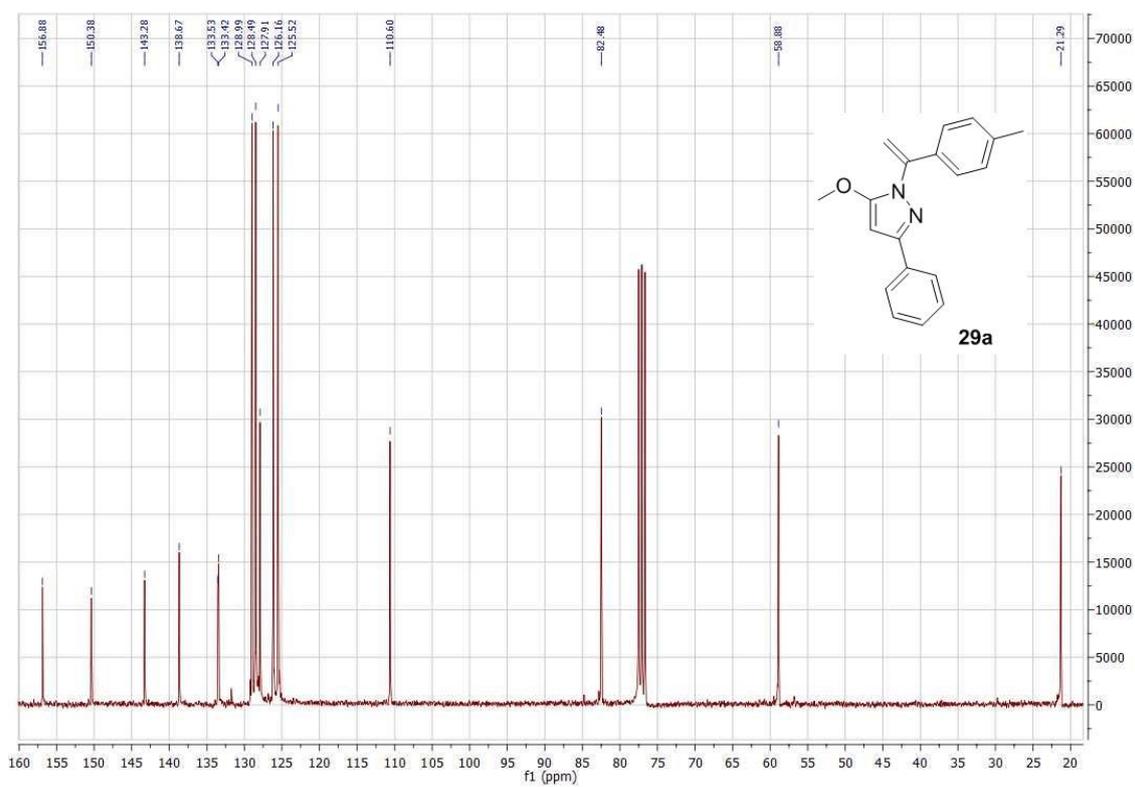
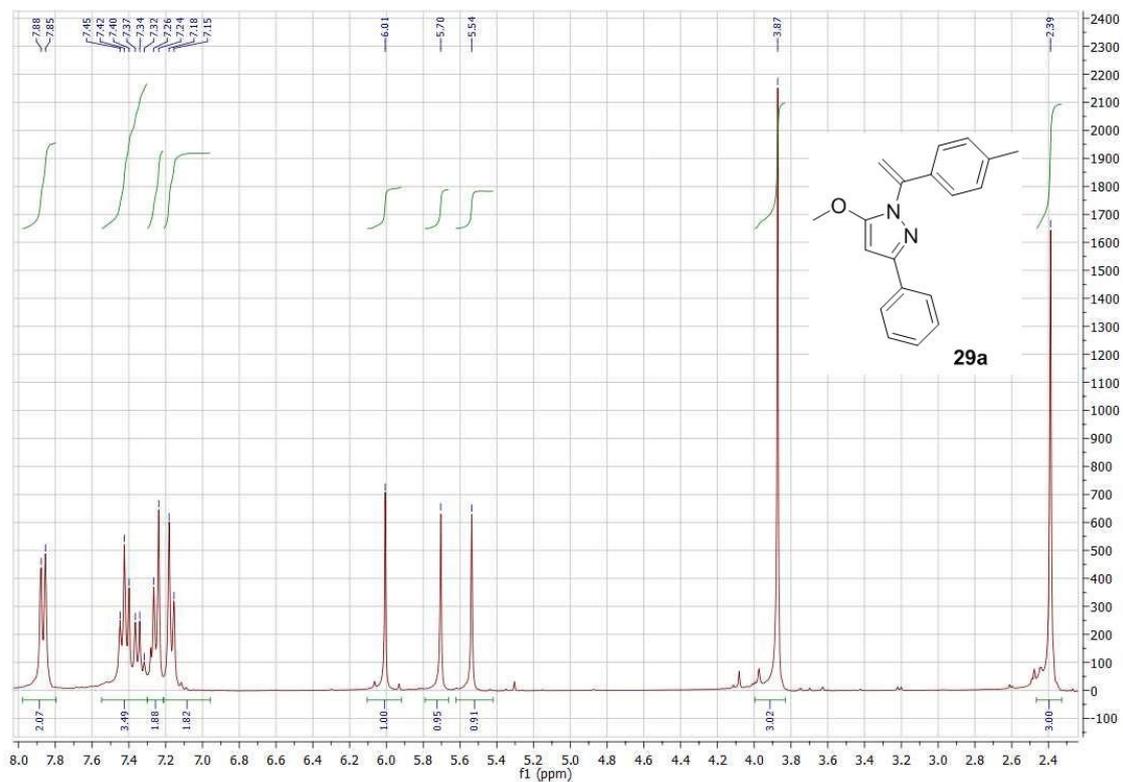
- (1). Para una revisión de la reactividad de los 1,3-dien-5-inos véase: Aguilar, E.; Sanz, R.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8256-8311.
- (2). Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; Aguilar, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764-2765.
- (3). Fernández-García, J. M.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5172-5175.
- (4). García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5534-5537.
- (5). Barluenga, J.; García-García, P.; de Súa, D.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Bernardo de la Rúa, R.; Ballesteros, A.; Aguilar, E.; Tomás, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2610-2612.
- (6). *Reviews* recientes: (a) Aguilar, E.; Santamaría, J. *Org. Chem. Frontiers* **2019**, *6*, 1513-1540; (b) Zhang, M.; Zhu, C.; Ye, L.-W. *Synthesis* **2016**, *48*, 1150-1157; (c) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7321-7332; (d) Malhotra, D.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Top. Curr. Chem.* **2014**, *357*, 1-23; (e) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265.
- (7). Sobre la estructura electrónica de los intermedios en reacciones catalizadas por oro véanse (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754-6756; (b) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030-5033; para un análisis mecanístico de las reacciones de cicloisomerización de eninas catalizadas por oro véase (c) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350.
- (8). Alternativamente, la formación de **VII** podría tener lugar a partir del mesómero **VIb**, mediante un proceso de electrociclación 6π .
- (9). Xia, Y.; Wang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2306-2362.
- (10). Para una revisión de las reacciones de acoplamiento que experimentan los carbenos formados a partir de tosilhidrazonas véase: Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810-13889.
- (11). Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*; Academic Press Inc.: Londres, 1986.

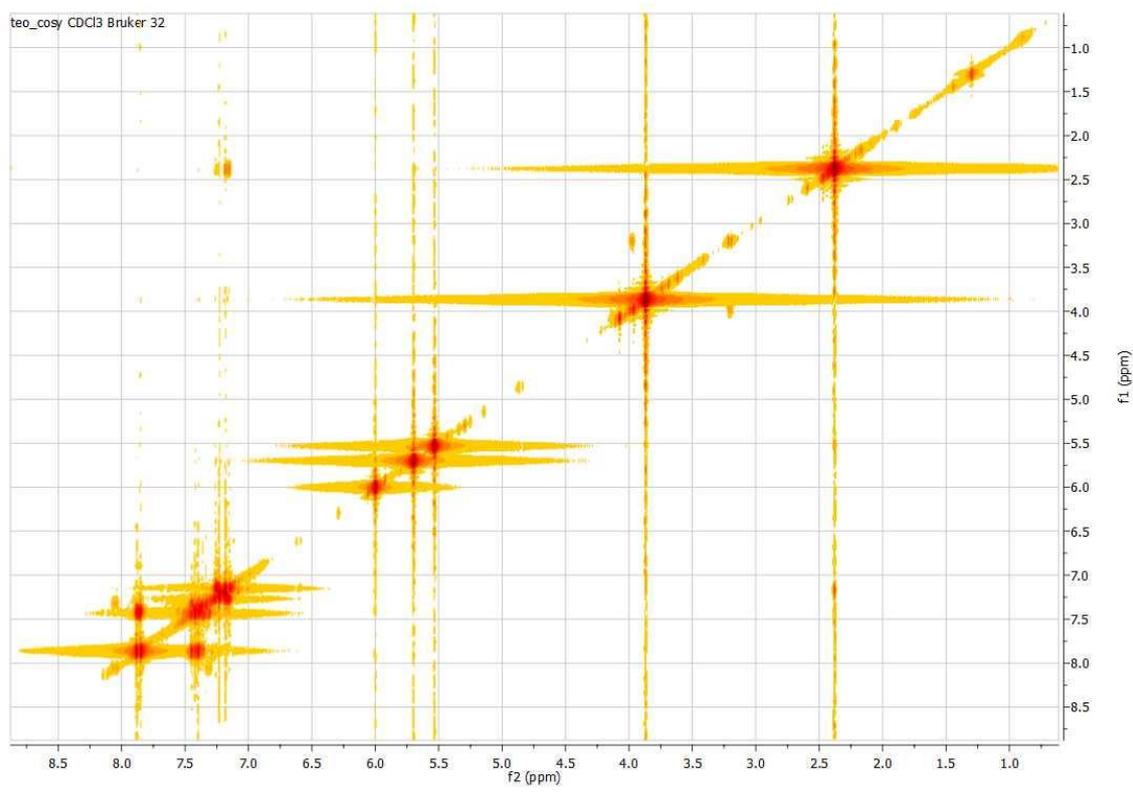
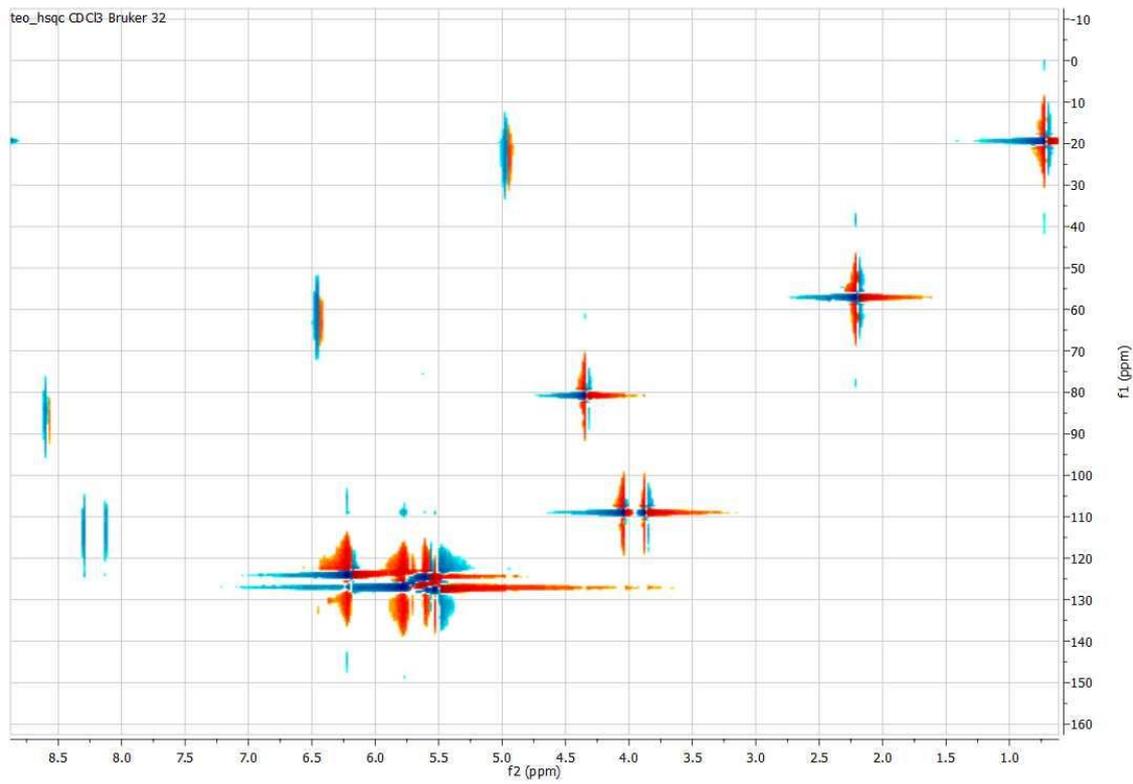
- (12). La descomposición de diazocompuestos catalizada por ácidos da lugar a carbocationes capaces de alquilar ácidos desoxinucleicos.
- (13). Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479-1492.
- (14). Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4733-4740.
- (15). Wang, J. *Pure Appl. Chem.* **2018**, *90*, 617-623.
- (16). Para un resumen del trabajo realizado por el grupo de Barluenga sobre el uso de las tosilhidrazonas como precursoras de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd véase: (a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486-7500; véanse también: (b) Barluenga, J.; Quiñones, N.; Cabal, M.-P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350-2353; (c) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1520-1526; (d) Barluenga, J.; Florentino, L.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510-513; (e) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3235-3240; (f) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12801-12803; (g) Barluenga, J.; Escribano, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856-6859; (h) Barluenga, J.; Escribano, M.; Moriel, P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13291-13294; (i) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Moriel, P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792-4795; (j) Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdés, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587-5590.
- (17). Para el uso de las tosilhidrazonas como precursoras de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales véanse: (a) Wang, H.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *Synthesis* **2018**, *50*, 2281-2306; (b) Barroso, R.; Cabal, M.-P.; Valdés, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 4434-4447.
- (18). Para el uso de las tosilhidrazonas como precursoras de diazocompuestos en reacciones de ciclopropanación y epoxidación catalizadas por metales véanse: (a) Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vicente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433-9440; (b) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926-10940; (c) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V.

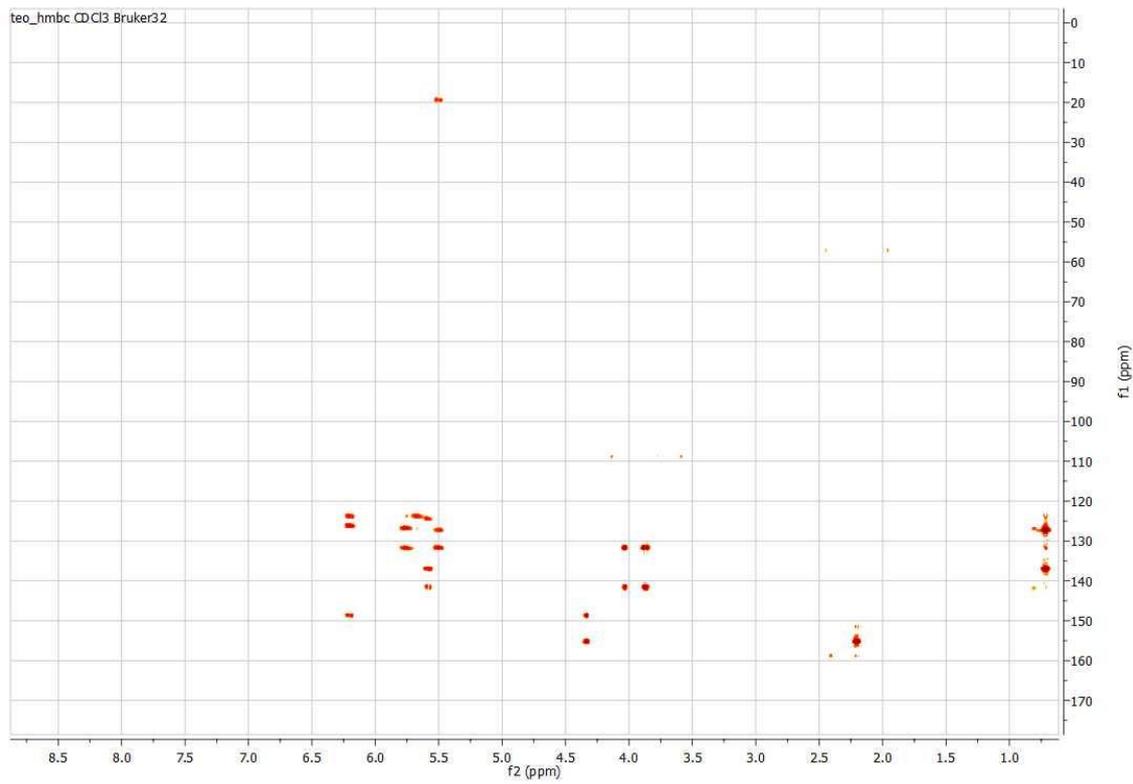
- Org. Lett.* **2001**, *3*, 2785-2788.
- (19). (a) Arunprasath, D.; Bala B. D.; Sekar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1172-1207; (b) Paraja, M.; Plaza, M.; Valdés, C. *Synlett* **2017**, *28*, 2373-2389; (c) Taber, D. F.; Guo, P.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179-11182; (d) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993-4996; (e) Taber, D. F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479-9481.
- (20). Barluenga, J.; Quiñones, N.; Tomás-Gamasa, M.; Cabal, M.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2312-2317.
- (21). Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7219-7223.
- (22). Se han descrito casos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y sulfonilhidrazonas o diazocompuestos en las que se han podido aislar 3H-pirazoles como productos: (a) Merchant, R. R.; Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8800-8811; (b) Gladow, D.; Doniz-Kettenmann, S.; Reissig, H.-U. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 808-821.
- (23). Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13729-13733.
- (24). (a) Creary, X. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 207-216; (b) Farnum, D. G. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 870-872.
- (25). Barroso, R.; Jiménez, A.; Pérez-Aguilar, M. C.; Cabal, M.-P.; Valdés, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3677-3680.
- (26). Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227-3274.
- (27). Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 580.
- (28). Barluenga, J.; Aguilar, E. *Advances in Organometallic Chemistry, Vol. 67*; Elsevier Inc. Academic Press: Burlington, 2017; págs. 1-150.
- (29). De Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964-4002.
- (30). Un experimento ¹⁵N-HMBC reciente ha confirmado que el producto que se forma es efectivamente el regioisómero resultante de la adición 1,4 al complejo carbeno.
- (31). No se han incluido los procedimientos para sintetizar **5a** y **1b** por ser análogos a los que conducen, respectivamente, a **5b** y a **1a**.

Anexos

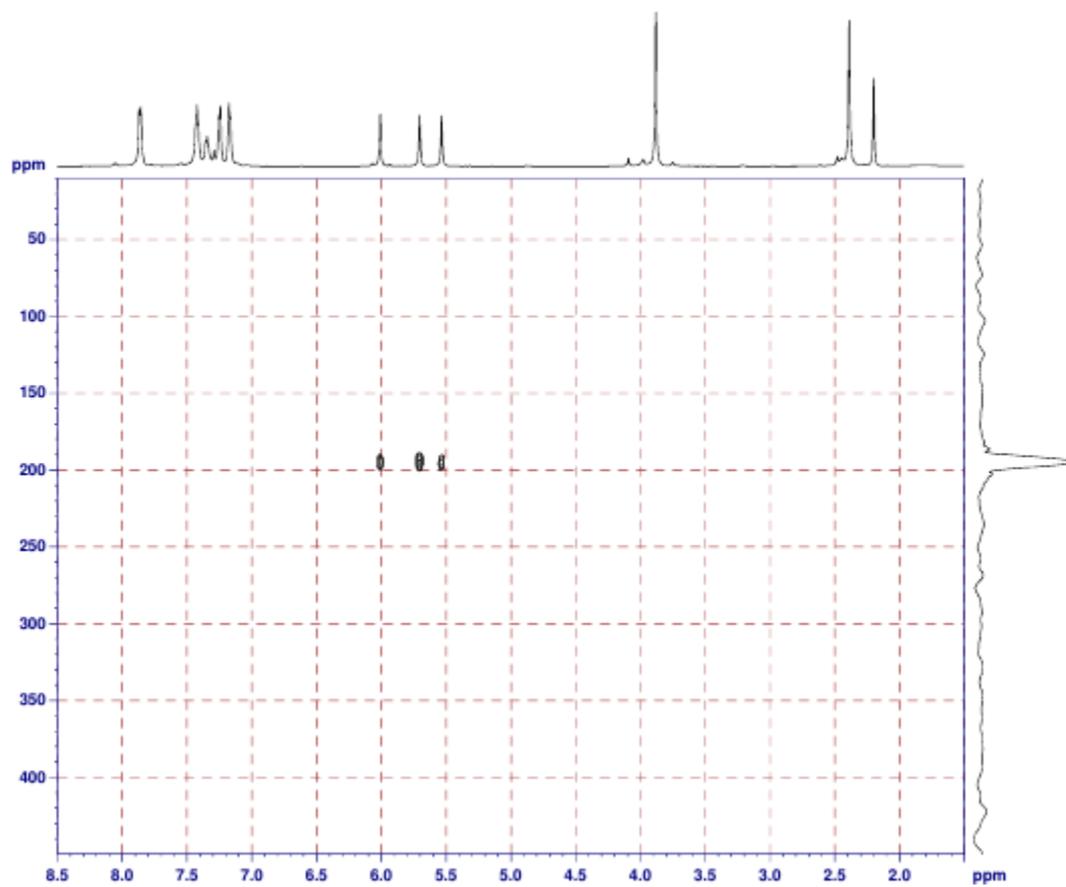
3-fenil-5-metoxi-1-(1-tolilietenil)-1H-pirazol (29a)



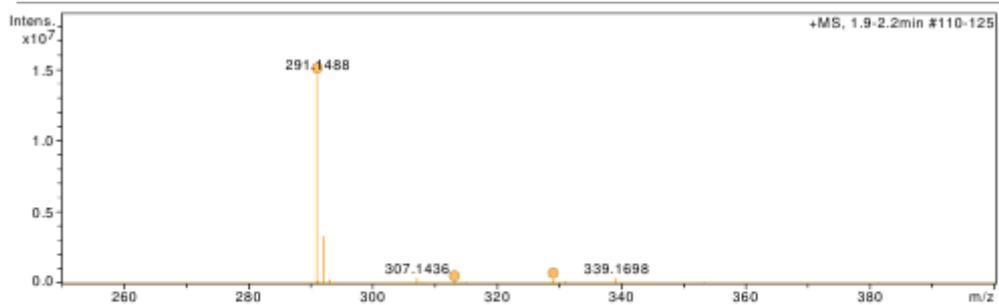
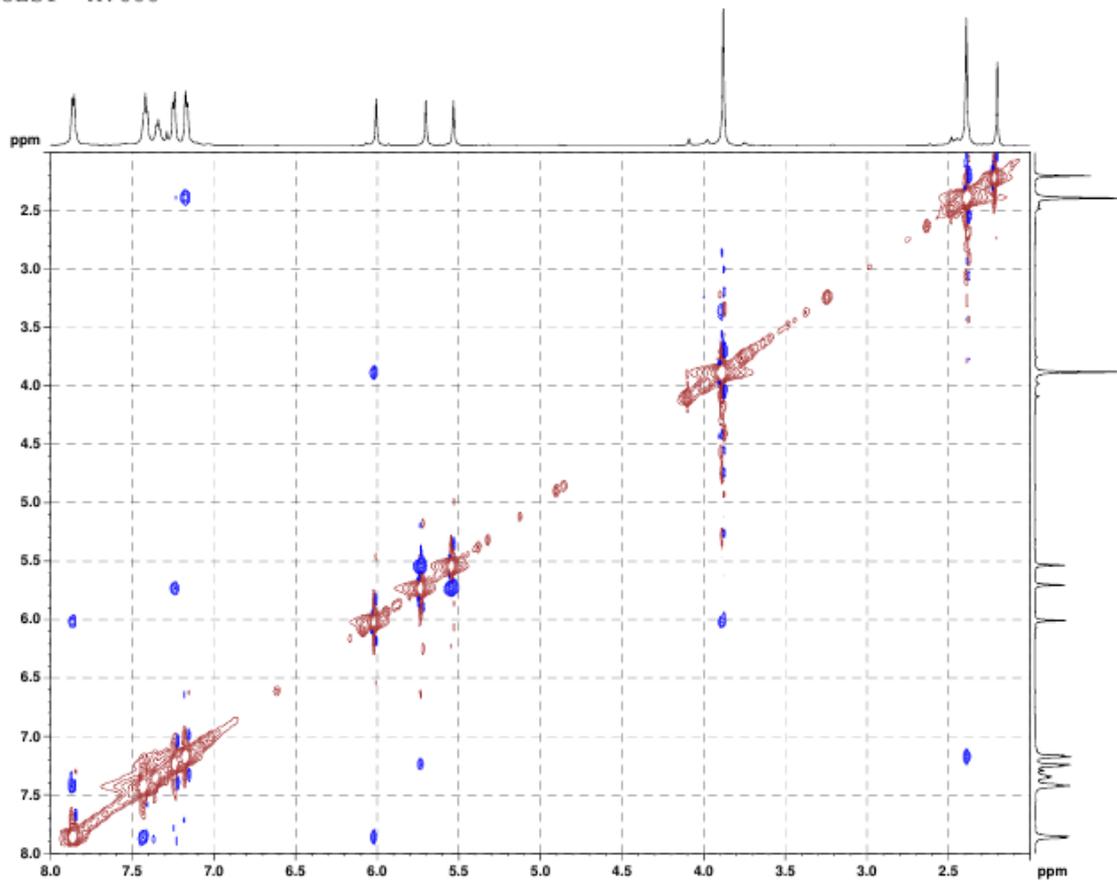




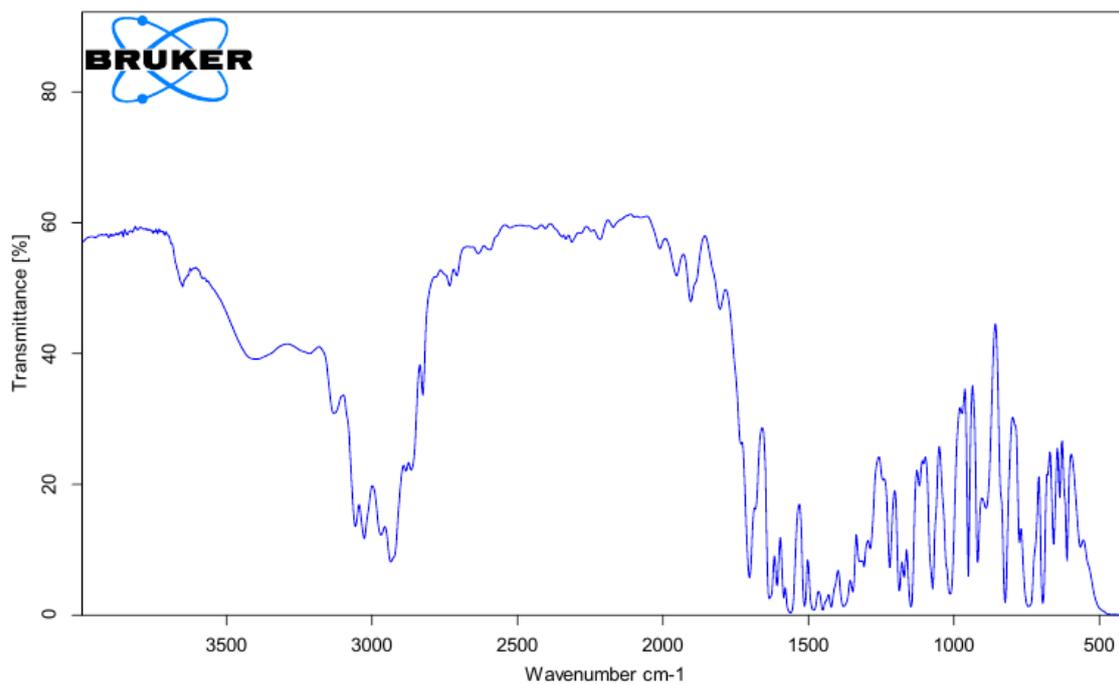
15N_HMBC AV600



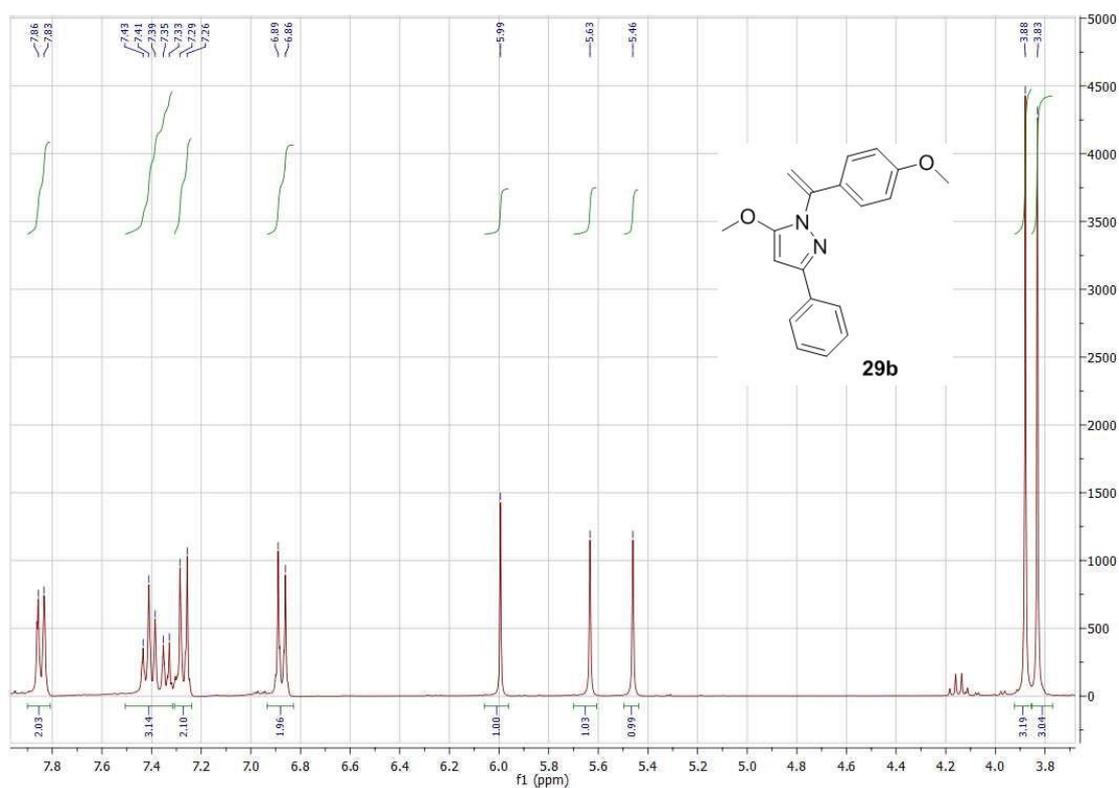
NOESY AV600

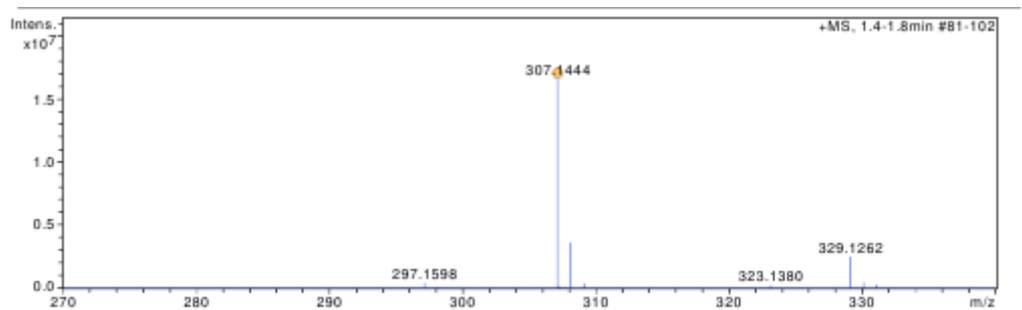
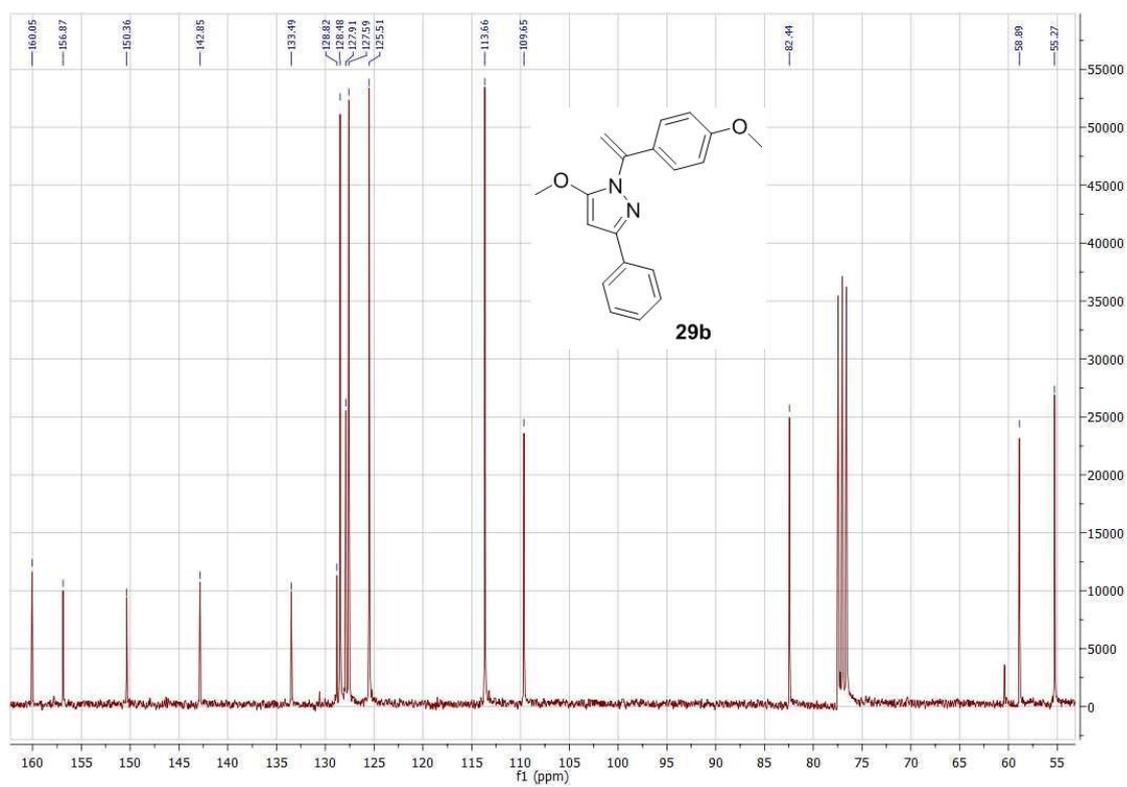


Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule	Adduct
291.1488	1	C19H19N2O	291.1492	1.3	6.0	1	100.00	12.0	even	ok	ok	M+H
313.1306	1	C19H18N2NaO	313.1311	1.6	16.0	1	100.00	12.0	even	ok	ok	M+Na
329.1046	1	C19H18KN2O	329.1051	1.3	49.1	2	69.63	12.0	even	ok	ok	M+K



3-fenil-5-metoksi-1-(1-(4-metoxifenil)etenil)-1H-pirazol (29b)





Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e ⁻ Conf	N-Rule	Adduct
307.1444	1	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂	307.1441	-1.1	2.0	1	100.00	12.0	even	ok	M+H

