

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS

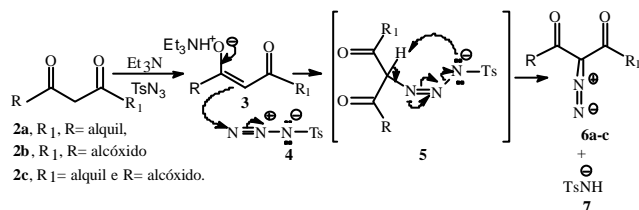
Diazotização ou reações de transferência de grupo diazo para substâncias carboniladas

As primeiras reações de diazotização (transferência do grupo diazo) direta e indireta (ativação por formilação) foram relatadas por Regitz e colaboradores^{4a-c}. As substâncias que transferem o grupo diazo para as posições α -metilênicas de derivados de cetonas e ácidos carboxílicos são sulfonilazidas, tais como tosilazida e mesilazida^{5,6}.

Como estas reações envolvem inicialmente a remoção do próton α -carbonílico por uma base, os métodos de transferência de diazo são divididos em dois grupos, por ordem de acidez das substâncias carboniladas:

- aqueles em que as posições α -carbonílicas são suficientemente reativas frente ao reagente de transferência de diazo, como por exemplo, β -ceto-ésteres, β -dicetonas e ésteres malônicos;
- aqueles que necessitam da ativação da posição α -carbonílica, como quando se usa por exemplo, mono cetonas cíclicas e acíclicas.

Na reação de transferência direta do grupo diazo, as substâncias β -dicarboniladas **2a-c** são facilmente convertidas em seus íons enolatos **3a-c**, na presença de uma base como trietilamina. Estes enolatos reagem com o reagente de transferência de diazo, por exemplo tosilazida (**4**), formando 2-diazo-1,3-dicarbonilados (**6a-c**, Esquema 2)^{7a-e}.



Esquema 2. Reação de diazotização com TsN_3 .

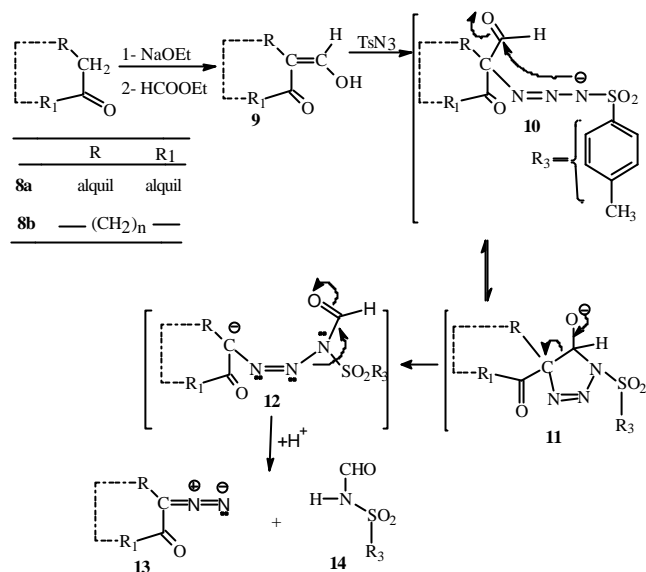
Deve-se ressaltar que cuidados especiais precisam ser observados no manuseio de sulfonilazidas, pois espécies reativas como os sulfonilnitrenos são formadas por decomposição térmica de sulfonilazidas. A tosilazida (**4**) foi considerada a mais perigoso reagente de transferência de diazo, combinando a alta sensibilidade ao impacto com a baixa temperatura de ignição e o grande calor de decomposição. Esta substância na sua forma pura é considerada oficialmente na Alemanha como explosivo. Embora seja de fácil preparação, outra limitação deste reagente é a difícil separação em alguns casos, do diazo composto da sulfonamida formada como subproduto de reação. A *p*-dodecilbenzeno-sulfonilazida exibe um baixo calor de decomposição e não é sensível a altos impactos. O subproduto da reação, a *p*-dodecilbenzeno-sulfonamida, não é sólido, facilitando o isolamento do produto no caso de síntese de diazocetonas sólidas^{8a}.

A mesilazida é considerada um ótimo reagente de diazotização e suas vantagens são o baixo custo de sua preparação e a grande facilidade com que a mesil azida em excesso e o subproduto da reação, a sulfonamida, são removidos da mistura reacional. Até o momento, não foi relatado qualquer acidente ocorrido durante o manuseio deste produto.

Caso a posição α -carbonílica não seja suficientemente reativa para a reação de desprotonação pela trietilamina, pode-se substituí-la por uma outra base como por exemplo o carbonato de potássio.

No segundo grupo, os derivados carbonilados necessitam de ativação da posição α -carbonílica, como por exemplo,

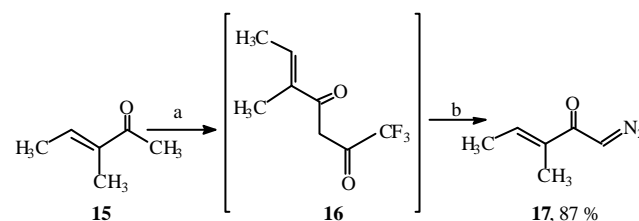
cetonas acíclicas **8a** e cíclicas **8b** (Esquema 3). A formilação sob condições de Claisen introduz um grupamento fortemente ativante, que em seguida reage com a sulfonilazida, ou seja o reagente de diazotização. O intermediário triazolina **11** obtido nestas condições cliva-se facilmente, eliminando a *N*-sulfonilamida **14** gerando a α -diazocetona **13**^{8b}.



Esquema 3. Diazotização indireta por ativação com grupo formil.

Quando aplicado à síntese de diazo compostos derivados de cetonas não simétricas este método possui limitações, como por exemplo a falta de regioseletividade na etapa de formilação.

Danhesier e colaboradores⁹ resolveram o problema da regioseletividade na enolização de cetonas α,β -insaturadas, tal como a da substância **15**, substituindo a etapa de formilação de Claisen por trifluoroacetilação, gerando, em condições cinéticas, enolato de lítio (Esquema 4). O controle cinético na desprotonação deste tipo de cetonas geralmente leva ao enolato α -carbonílico menos substituído¹⁰.

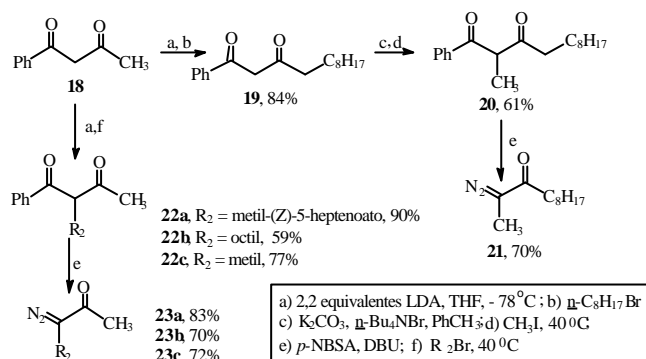


- LiHMDS, THF, $CF_3CO_2CH_2CF_3$, -78 °C, 10 min
- MsN_3 , Et_3N , CH_3CN , 25 °C, 2,5 h

Esquema 4. Método de diazotização por ativação com trifluoroacetilação.

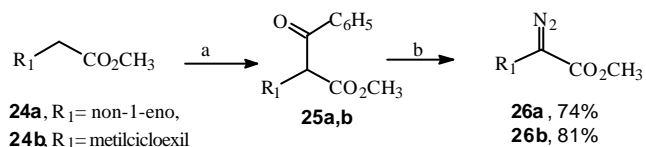
Taber e colaboradores desenvolveram um outro método alternativo para a síntese de α -diazocetonas¹¹ não simétricas e α -diazocésteres¹². O método baseia-se na γ -alquilação da benzoi-lacetona (**18**) a partir do respectivo diânion gerado no meio reacional através do uso de excesso de uma base forte, como diisopropilamida de lítio (LDA) (Esquema 5). A reação de alquilação do diânion ocorre no enolato cinético (menos substituído). Posteriormente, a substância **19** é α -alquilada transformando-se em uma nova cetona não simétrica **20** (ou **22a-c**), que é então reagida com *p*-nitrobenzenossulfonil azida (*p*-NBSA) na presença da base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) formando a α -diazocetona **21** (ou **23a-c**). Pontos importantes que

podem ser ressaltados nesta metodologia são: a alquilação é regioselectiva e pode ser controlada pela quantidade e natureza da base; a baixa solubilidade da azida, e da sulfonamida produzida, conjugada com a alta adsorção destas substância em silicagel, facilitam a purificação das diazocetonas produzidas.



Esquema 5. Reação de diazotização via alquilação seguida de desbenzilação.

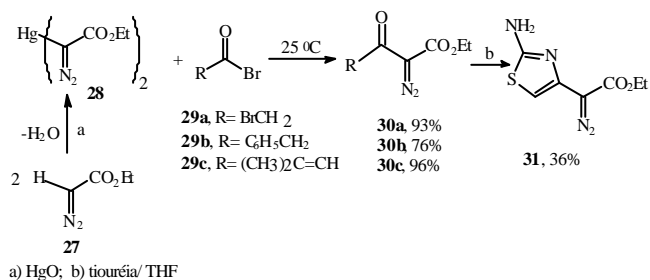
Um outro método também muito versátil para produzir α -diazocésteres envolve a benzoilação de ésteres em meio básico¹³. No exemplo apresentado no esquema 6, os produtos de condensação **25a** e **25b** reagem com o reagente de transferência de diazo e DBU, formando α -diazocésteres (**26a-b**) em bons rendimentos (Esquema 6).



a) NaH, DME, C₆H₅CO₂CH₃; b) DBU/ *p*-nitrobenzenossulfonil azida

Esquema 6. Reação de transferência de diazo pelo método da benzoilação seguida de desbenzoilação.

Recentemente, Padwa e colaboradores¹⁴ desenvolveram um método para síntese dos α -diazocésteres **30a-c** (Esquema 7), por reação de acoplamento cruzado do bisdiazocetato de mercúrio^{15,16} (**28**) com brometos de acila (**29**). O brometo de diazobutanoato de etila (**30a**) reage com diferentes nucleófilos, como por exemplo tiouréia, formando o derivado tiazólico **31**.

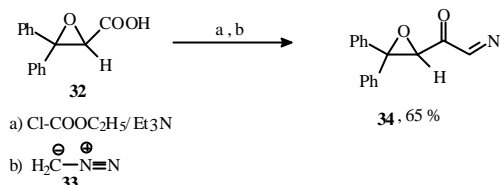


Esquema 7. Síntese dos α -diazocésteres a partir do bisdiazocetato de mercúrio (**28**).

MÉTODO VIA ACILAÇÃO DO DIAZOMETANO

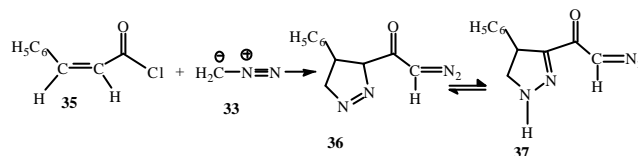
O diazometano (**33**) reage com halogenetos de ácidos ou com anidridos produzindo α -diazocetonas (Esquema 8). Neste procedimento deve-se ter a precaução de utilizar-se um excesso de diazometano em relação ao halogeneto de ácido, pois o

ácido (HX) produzido reagirá, por substituição nucleofílica, com a α -diazocetona (**34**) formada, fornecendo α -halocetona¹⁷. O diazometano^{18,19a} pode ser obtido a partir da decomposição de *N*-nitro-*N*-alquil derivados de uréias, carbamatos, amidas, sulfonamidas e cetonas em meio básico. Destas matérias-primas, somente a sulfonamida é comercialmente disponível. *N*-nitroso-*N*-metiluréia e *N*-nitroso-*N*-metilcarbamato produzem o diazometano em bons rendimentos. Estas substâncias geradoras de diazometano são altamente carcinogênicas e possuem odores irritantes. Entretanto, deve-se ressaltar também que o diazometano é extremamente tóxico, principalmente para asmáticos, além de explodir facilmente na presença de impurezas e/ou superfícies rugosas (ex. esmerilhado das vidrarias de laboratório)^{19b}.



Esquema 8. Síntese de α -diazocarbonílicos por acilação do diazometano.

Este método possui limitações. Não pode, por exemplo ser aplicado na obtenção de diazocetonas insaturadas, pois o diazometano tem reação paralela de cicloadição 1,3-dipolar com alcenos²⁰. Esta reação indesejada está exemplificada na reação do diazometano com o cloreto de cinamoila (**35**) produzindo a pirazolina **36**, que espontaneamente tautomeriza formando a pirazolina isomérica **37** (Esquema 9).



Esquema 9. Formação de diazo pirazolinas a partir de olefinas.

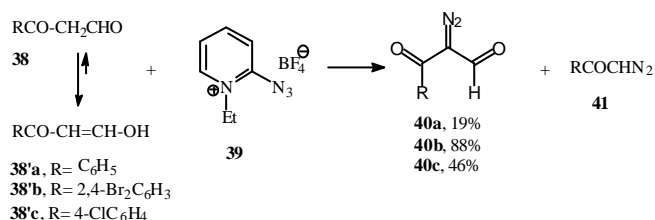
PREPARAÇÃO DE β -OXO- α -DIAZOALDEÍDOS

Até o momento, foram mostrados métodos de obtenção de diazocompostos derivados de cetonas e ésteres por transferência de diazo ou por variantes deste método²¹. Entretanto, a preparação de diazoaldeídos utilizando-se estes métodos mencionados anteriormente é difícil devido a reações competitivas como, condensação aldólica e polimerização. Dentre as poucas alternativas sintéticas existentes para a preparação destes compostos diazo aldeídicos, pode-se citar a reação de α -alquil- β -dimetilamino-acroleínas²² com *p*-toluenossulfonilazida, a formilação de Vielsmeier-Haack de diazometilcetona e ésteres, a diazotização de acilacetaldéídos²³ e a síntese do diazomalonaldeído²⁴⁻²⁶.

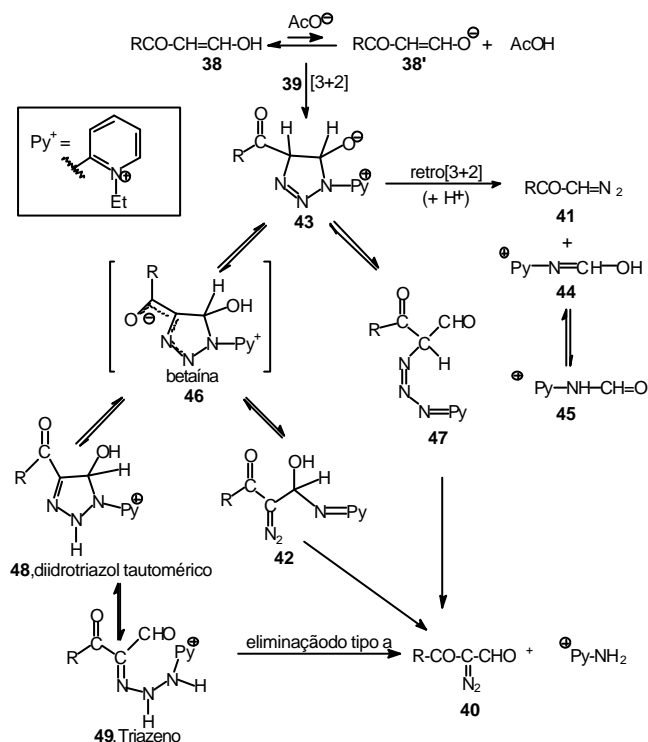
Na metodologia desenvolvida por Sezer e Anaç²³ (Esquema 10), β -oxaldeídos **38a-c** são diazotados com um reagente eficiente de transferência de diazo, o trifluorborato de 2-azido-1-etilpiridínio (**39**), formando α -diazocetona β -cetoaldeídos **40a-c** com rendimentos de bom a moderados. A substância **39** é um reagente de transferência de diazo utilizado em condições neutras ou moderadamente ácidas. O uso da base acetato de sódio para a formação dos enolatos favorece a formação do produto.

Durante a preparação dos α -diazocetona β -cetoaldeídos **40a-c** por este método é formado o sub-produto de desformilação **41**. Baseados nesta observação, Sezer e Anaç propõem um mecanismo de formação do diazo que passa pelo intermediário

diidrotriazol **43** que explica as formações tanto de **40** quanto de **41** (Esquema 11)²³.



Esquema 10. Método de preparação de α -diazo- β -cetoaldeídos **40a-c**.

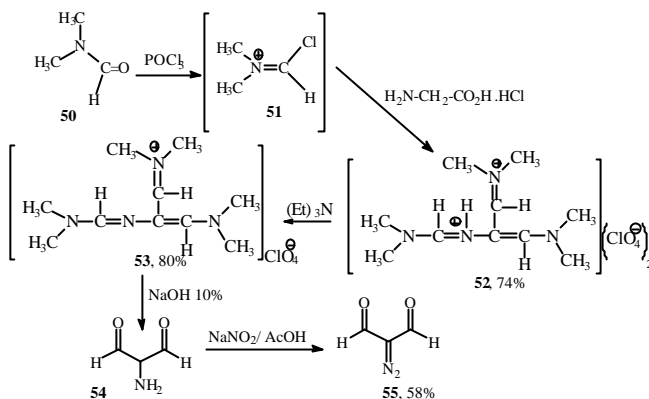


Esquema 11. Provável mecanismo para a formação de α -diazo- β -cetoaldeídos.

Especulando sobre os estudos de Regitz^{2b-2d,23}, propõem-se que a rota mecanística **46** ⇌ **48** ⇌ **49** seja a provável seqüência para explicar a formação de **40**. No mecanismo, com a desprotonação do intermediário **43**, obtém-se a betaína **46** que tautomeriza transformando-se no diidrotriazol **48**. Posteriormente, por abertura do anel triazólico **48**, seguindo-se de eliminação do tipo α , obtém-se α -diazo- β -cetoaldeídos (**40**).

A preparação do diazomalonaldeído²⁵ (**55**) foi desenvolvida por Arnold e colaboradores a partir da diazotação do α -amino malonaldeído (**54**). Este único método de obtenção do diazo composto **55**, envolve várias etapas (Esquema 12). Os únicos produtos isoláveis nesta síntese são os sais diperclorato **52** e monoperclorato **53**. Na hidrólise alcalina de **53** obtém-se o α -aminomalonaldeído (**54**) *in situ*. Esta substância, além de não ser um composto comercial, somente é estável em solução alcalina. A etapa de diazotação do α -aminomalonaldeído (**54**) é realizada na própria solução alcalina. No complexo mecanismo proposto pelos autores²⁶ para as obtenções dos sais **52** e **53**, a formamida N,N-dissubstituída **50** reage com oxicloreto de fósforo levando inicialmente a um complexo eletrofílico de Vilsmeier-Haack. Na etapa seguinte, um dos átomos de hidrogênio do grupo amino da glicina é substituído por um resíduo N,N-dimetiliminometil [(CH₃)₂N=CH-]⁽⁺⁾. Por analogia ao

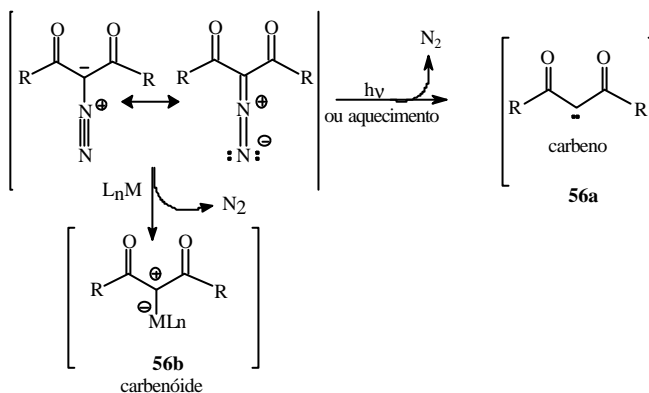
método descrito por Bosshard^{27a,b} que obtém cloretos de ácidos a partir da reação de ácidos carboxílicos com o complexo eletrofílico [(CH₃)₂N⁺=CHCl]Cl⁻, o intermediário **51** é convertido ao diperclorato **52**.



Esquema 12. Preparação do diazomalonaldeído (**55**).

REAÇÕES DE DECOMPOSIÇÃO DE COMPOSTOS α -DIAZOCARBONÍLICOS

Na decomposição de compostos α -diazo carbonílicos³⁶⁻³⁹ provocada por termólise, fotólise direta (irradiação com luz de um certo comprimento de onda) ou fotólise na presença de substâncias fotossensíveis, como benzofenona, obtém-se compostos de carbono divalente, chamados carbenos (**56a**). Os termos carbenóide ou metalo-carbeno (**56b**) têm sido usados para descrever intermediários complexados com metais de transição, formados através da decomposição catalítica de diazocompostos (Esquema 13).



Esquema 13. Possibilidades de decomposição de compostos α -diazo carbonílicos.

Carbenos (**56a**) obtidos a partir de compostos diazo carbonílicos são intermediários altamente reativos e exibem baixa seletividade, tendo sido pouco utilizados em síntese orgânica. Ao contrário, carbenóides (**56b**) são espécies mais estáveis e seletivas. A coordenação do carbeno com o metal modera a reatividade da espécie carbono divalente e aumenta a sua seletividade em diversas reações.

Até o final dos anos setenta, os catalisadores^{3n,28a-c} utilizados na decomposição catalítica de compostos diazo carbonílicos eram baseados no cobre: Cu⁰ (pó), liga de cobre-bronze, CuSO₄, Cu₂O, CuCl₂, Cu₂Cl₂, CuI, CuI.Bu₂S, etc. Esses catalisadores de cobre são insolúveis no meio reacional e foram substituídos pelos catalisadores triflato de cobre (I) e (II) que são mais eficientes. O triflato de cobre (I) é muito reativo e de

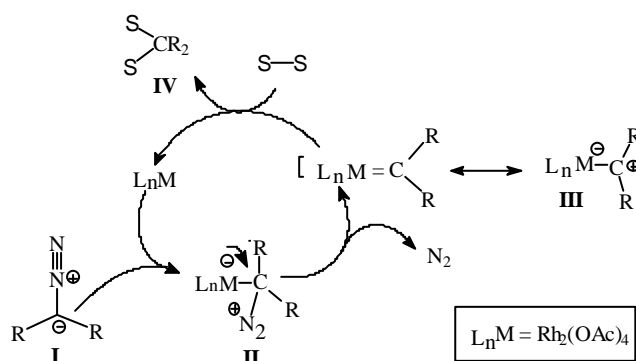
difícil manuseio sendo recomendado para reações à baixa temperatura. O sal de triflato de cobre (II) tem a desvantagem de ser reduzido para cobre (I) pelo diazo composto no meio reacional. Isto leva a um consumo elevado do catalisador.

Posteriormente, foi descoberto que complexos de metais de transição do paládio (ex. acetato de paládio^{29,30}, acetato de platina) e carboxilatos de ródio (ex. acetato, trifluoroacetato ou octanoato de ródio) são muito mais eficientes do que os sais de cobre. Esta foi a mais importante contribuição à química dos diazo compostos que ocorre nos últimos anos, tendo sido introduzida pelos pesquisadores belgas Teyssié, Hubert e Noel³¹. Os carboxilatos de ródio são os catalisadores mais empregados na formação dos metalo-carbenos. Muitos destes carboxilatos de ródio já são disponíveis comercialmente. O dirródio tetracetato $[Rh_2(OAc)_4]$ é o catalisador escolhido na maioria destas reações com diazocarbonilados.

Os catalisadores de ródio (II), em especial acetato de ródio, possuem uma ampla aplicabilidade em síntese orgânica e são cataliticamente mais ativos, para ciclopropanação, cicloadição e reação de inserção. São estáveis^{3k,m,n} em contato com ar e reagem com os compostos diazo carbonílicos à temperatura ambiente. Os solventes mais usados para esta reação são o diclorometano e benzeno.

A seletividade na formação de carbenóides de ródio pode ser influenciada por fatores eletrônicos dos ligantes carboxilatos bidentados. Por exemplo, o *bis*-tetratrilfluoroacetato de ródio é mais reativo do que o *bis*-acetato de ródio, sendo porém menos estereoseletivo.

O mecanismo mais aceito atualmente para a catálise promovida pelos metais de transição³², especialmente pelos carboxilatos de ródio, baseia-se na formação inicial do complexo **II** o qual, ao eliminar nitrogênio, fornece um possível intermediário eletrofílico metalo-carbenóide **III** (Esquema 14). Os carboxilatos de ródio que têm apenas um sítio para complexação formam facilmente o carbenóide **III** a temperatura ambiente. Apesar destes carbenóides nunca terem sido isolados, eles pertencem à uma família conhecida como carbenóides do tipo Fischer³³, que já foram isolados e identificados. A transferência do carbenóide **III** para um substrato (S:) rico em elétrons, seguida de reações de inserção em ligação σ (**IV**), adições à ligação π ou ciclopropanação^{3a,34}, reações com elétrons n ou formação de ilídeos^{3f}, etc. completa o ciclo catalítico.

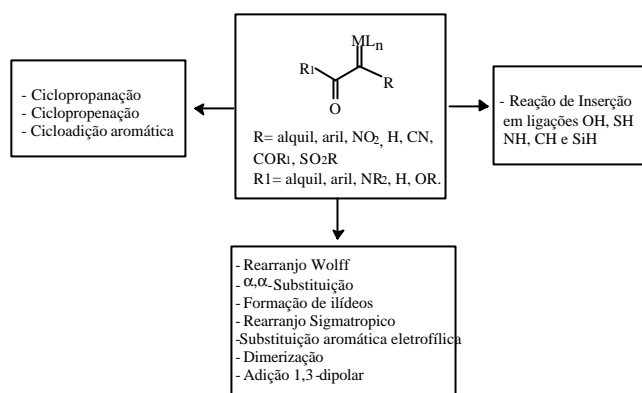


Esquema 14. Ciclo catalítico envolvendo a decomposição de composto diazo I.

A versatilidade de reações orgânicas que ocorrem via derivados metalo-carbenóides de diazocompostos está mostrada no resumo apresentado no Esquema 15.

APLICAÇÕES DE COMPOSTOS DIAZO CARBONÍLICOS NA SÍNTESE DE CICLOPROPANOS E CICLOPROPENOS

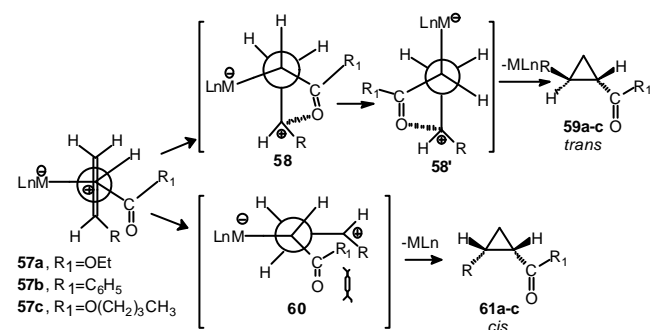
A reação mais conhecida dos compostos α -diazocarbonílicos é a inserção do metalo-carbeno à uma olefina formando um anel



Esquema 15. Possíveis reações de metalo-carbenos derivados de compostos diazo carbonílicos.

ciclopropânico, cuja aplicação em síntese orgânica tem sido bem documentada^{3d,h,k}. Esta reação de inserção também pode ocorrer com alcinos produzindo substâncias contendo o anel ciclopropênico³⁵. Estes ciclos, sob a influência de uma variedade de reagentes eletrofílicos e nucleofílicos, sofrem ruptura, produzindo outros intermediários importantes para a síntese orgânica.

O mecanismo geral de ciclopropanação foi inicialmente proposto por Doyle^{3k} e está resumido no Esquema 16. Neste, a ciclopropanação ocorrida por reações entre o metalo-carbeno **57**, gerado *in situ*, e as olefinas em geral fornecem preferencialmente os ciclopropanos **59a-c** com estereoquímica *trans*. Neste mecanismo^{3k,36}, a regioseletividade na formação do anel ciclopropânico é determinada por efeitos estereoeletrônicos. Na estrutura **58**, a estabilização eletrônica inicial causada pela interação entre o oxigênio da carbonila e o carbono eletrodeficiente da olefina determina o carbono olefínico ao qual se liga o carbono eletrofílico da espécie carbenóide. No caminho da reação o intermediário **58** se transforma em **58'** que possui a ligação axial C-C da olefina antiperiplanar ao eixo da ligação metal-carbono do carbenóide. O isômero geométrico *trans* **59** é obtido por ligação entre o carbono eletrofílico do metalo-carbenóide (**57a,c**) e o carbono mais nucleofílico das olefinas, seguida da formação da ligação C_{carbeno}-C _{β} , com a eliminação do catalisador.

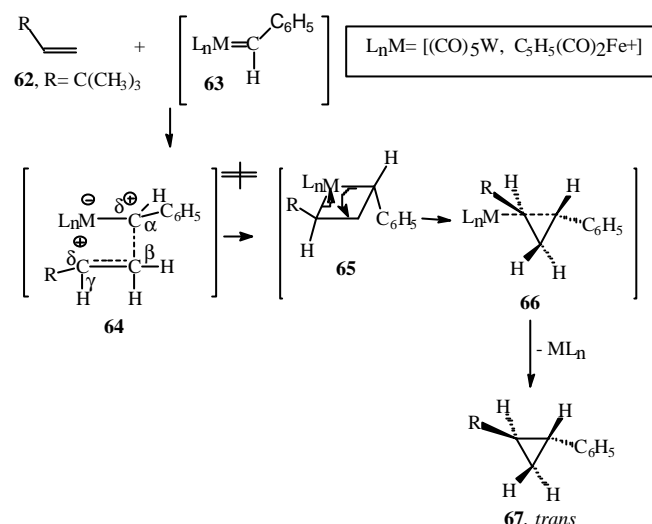


Esquema 16. Estereosseletividade preferencial *trans* na reação de ciclopropanação.

Deve-se ressaltar que existe um outro mecanismo de ciclopropanação com compostos α -diazocarbonílicos, proposto por Brookhardt e colaboradores (Esquema 17). Neste^{3e,37}, a ciclopropanação de alquilidenos tais como complexos de fenil ou alquilcarbenos leva preferencialmente a ciclopropanos com estereoquímica *trans*.

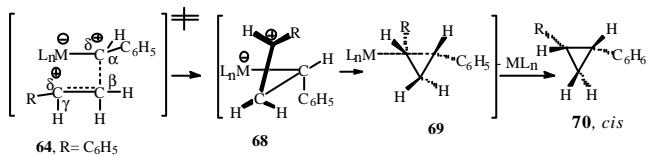
Conforme ilustrado na proposta de estado de transição **64**, sugerida pelos autores, há duas maneiras distintas do fechamento do anel. A primeira se passa com a formação de um intermediário metalo-ciclobutano **65**. Nesta rota mecanística, a

formação da ligação entre C_γ - C_α ocorre com retenção da estereoquímica do carbono α . Se R é um grupo volumoso como *t*-butila, o isômero geométrico *trans* **67** é obtido preferencialmente a partir da eliminação redutiva do catalisador no metalociclobutano **65** (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo proposto por Brookhardt para racionalizar a estereosseletividade *trans* na ciclopropanação.

Quando o grupo R é doador de elétrons, o aumento do tempo de sobrevivência do íon carbênio formado logo após o estado de transição **64** permite a rotação da ligação C_γ - C_β . Este processo resulta na perda da estereoquímica original da olefina. A formação da ligação C_γ - C_α é acompanhada por clivagem da ligação entre o catalisador e o carbono α . Este processo ocorre com inversão de configuração de C_α (Esquema 18).

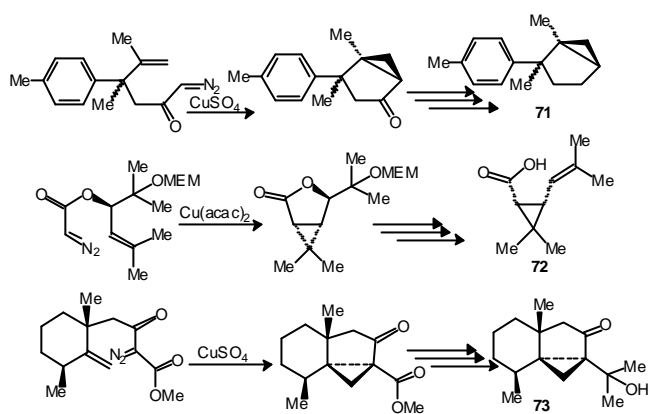


Esquema 18. Mecanismo proposto por Brookhardt para racionalizar a estereosseletividade *cis* na ciclopropanação.

Doyle^{3j,k} não aceitou a proposta mecanística descrita anteriormente para explicar a regioselectividade *trans* observada nas reações de ciclopropanação com compostos α -diazo carbonílicos. Ele estudou a reação do alquilideno de ródio $PhCH=Rh(OAc)_4$ com olefinas monossustituídas, tais como estireno, etilvinil éter, que forneceram, preferencialmente os respectivos ciclopropanos *cis*^{3j,k,38}, evidenciando que o efeito eletrônico causado pelo grupo carbonila na determinação da estereosseletividade da reação é o responsável pela formação do produto *trans*. Em resumo, o mecanismo para esta reação ainda é uma questão em aberto, pois até o momento nenhum dos intermediários propostos nos mecanismos de Doyle ou de Brookhardt foram observados ou isolados.

Muitos produtos naturais possuem anel ciclopânico e foram sintetizados através de uma metodologia na qual a etapa chave do processo se passa por uma reação de inserção de um metalo-carbeno a uma ligação dupla³⁹.

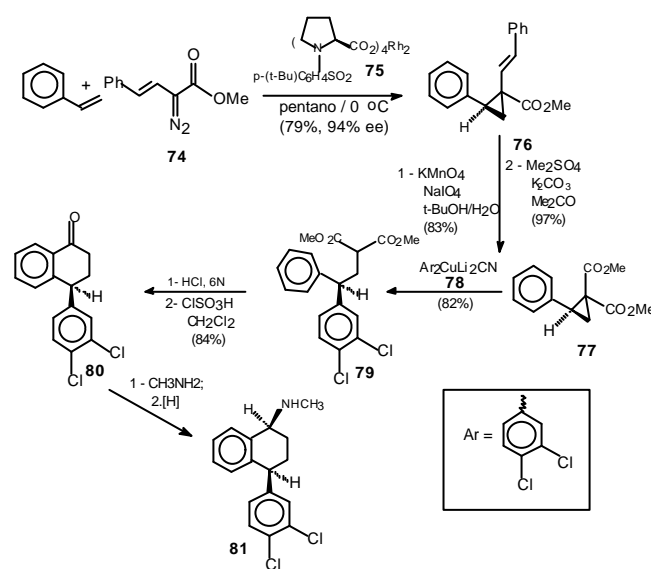
O Esquema 19 apresenta como exemplos, três resumos de sínteses de produtos naturais via α -diazo carbonílicos como material de partida, a saber: do cicloalano (**71**)⁴⁰, do ácido (1*R*)-*cis*-cristantêmico (**72**)⁴¹ e do cicloeudesmol (**73**)⁴² (Esquema 19).



Esquema 19. Ilustração de parte das sínteses de alguns produtos naturais contendo anéis ciclopânicos.

O Esquema 20 mostra a síntese total da Sertralina **81**, realizada por Corey e Gant⁴³. A Sertralina é o maior agente antidepressivo farmacêutico comercial em uso, e atua no sistema nervoso central como inibidor de absorção da serotonina. Outra razão para se destacar esta síntese está no fato de que a etapa de ciclopropanação foi realizada de forma assimétrica com um catalisador quiral⁴³.

A reação do (*E*)-2-diazo-4-fenil-3-butenato de metila (**74**) com 3,3 equivalentes do estireno e 0,1 mol % do catalisador quiral **75** fornece o ciclopropano **76** em 79% de rendimento e 94% ee. O produto **76** é purificado por recristalização e a seguir a ligação dupla é clivada por oxidação com o sistema periodato/permanganato, seguindo-se de esterificação para formar o diéster **77**. Reação deste com o composto cianocuprato **78**, em cloreto de amônio aquoso, fornece o produto de adição **79**, cuja hidrólise e descarboxilação por refluxo em HCl 6*N* forma o ácido 4,4,-diarilbutírico. A ciclicização deste com ácido clorosulfônico em diclorometano forma a tetralona **80** cuja conversão na Sertralina **81** se dá por uma aminação redutiva.



Esquema 20. Síntese da Sertralina a partir do (*E*)-2-diazo-4-fenil-3-butenato de metila.

A inserção de metalo-carbenos gerados pela decomposição de α -diazoésteres em alquinos é atualmente a rota preferida para formação de ciclopropanos. Normalmente esta reação fornece os ciclopropanos em baixo rendimento. Na Tabela 1

estão apresentados alguns exemplos selecionados nos quais as ciclopropanações ocorreram com bons rendimentos⁴⁴. Nesta reação a escolha de catalisadores de ródio evita que o produto seja exposto a altas temperaturas, um fato que causa a abertura do anel ciclopropênico. Alguns alquinos funcionalizados com grupos atratores de elétrons ou com grupos volumosos são pouco reativos e, portanto, podem resistir à ciclopropanação, levando a outras reações competitivas, como a inserção em ligação O-H no produto E (Tabela 1).

Tabela 1. Exemplos de ciclopropanação de alquinos.

Reação	

APLICAÇÕES DE COMPOSTOS DIAZO CARBONÍLICOS NAS SÍNTESES DE DIIDROFURANOS E FURANOS

Dentre os diferentes sistemas heterocíclicos que podem ser sintetizados a partir de compostos α -diazocarbonílicos além de oxazóis^{3k}, triazóis^{25,45} e pirazóis⁴⁶, as sínteses de furanos^{3d-e,h,q,r} e diidrofuranos têm sido amplamente investigadas, devido a sua presença em muito produtos naturais e à sua versatilidade como matéria-prima na obtenção de outros heterocíclicos^{1,36}.

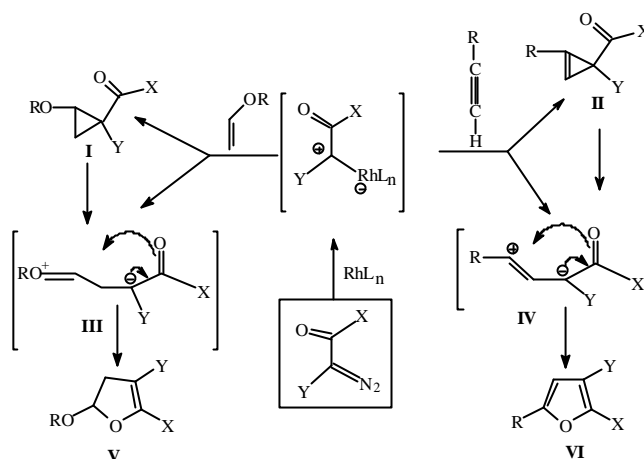
Metalo-carbenos derivados de compostos α -diazocarbonílicos reagem com olefinas ricas em elétrons, como por exemplo enóis éteres formando oxociclopropanos que sofrem ruptura do anel ciclopropânico com certa facilidade originando diidrofuranos. A instabilidade destes oxociclopropanos é devida ao efeito doador de elétrons do oxigênio conjugado com o efeito retirador de elétrons da carbonila.

Na literatura há dois mecanismos gerais para a formação de diidrofuranos e furanos a partir da reação de diazocarbonílicos com as respectivas olefinas⁴⁷ e acetilenos (Esquema 21):

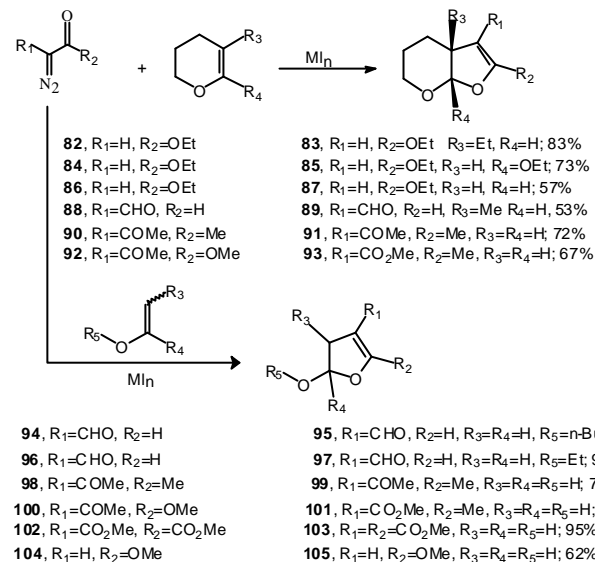
- 1- Formação do anel ciclopropênico I (ou ciclopropênico II) seguida de abertura do intermediário III (ou IV);
- 2- Reação de adição da olefina ao carbenóide, seguida de eliminação do catalisador produzindo III (ou IV) diretamente^{48a-d}.
- 3- Fechamento do anel pelo oxigênio da carbonila levando a V (ou VI).

As α -diazocetonas e os α -diazaldeídos são os diazocarbonílicos mais propensos a formarem diidrofuranos, enquanto que α -diazésteres são mais resistentes e formam preferencialmente os ciclopropanos. Em algumas reações não é possível isolar-se o ciclopropano intermediário obtendo-se diretamente o diidrofurano^{3q,t}. No Esquema 22 estão apresentados vários diidrofuranos **83**⁴⁹, **85**⁵⁰, **87**⁵¹, **89**⁵², **91**⁵³ e **93**⁵⁴ obtidos a partir de reações com enóis éteres cíclicos e os diidrofuranos **95**⁵²,

97⁵⁵, **99**⁵³, **101**⁵⁴, **103**⁵⁶ e **105**⁵⁷ obtidos a partir de enóis éteres acíclicos.



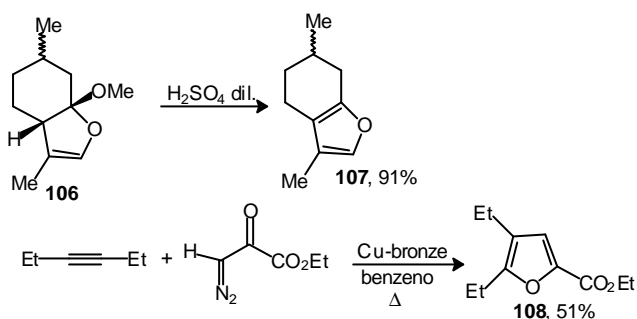
Esquema 21. Mecanismo geral para a obtenção de diidrofuranos e furanos.



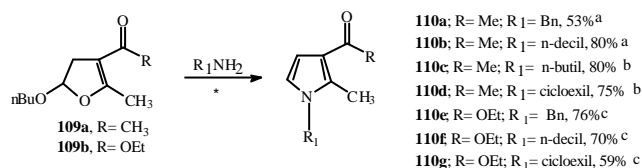
Esquema 22. Diidrofuranos preparados a partir de enóis éteres cíclicos e acíclicos.

A principal aplicação sintética dos diidrofuranos é a sua conversão em furanos^{3r,58}, cuja estrutura está presente em vários produtos naturais. Por exemplo, o terpeno mentofurano **107** (Esquema 23) foi obtido a partir do intermediário diidrofurânico **106**^{53,59}. Os furanos também podem ser preparados diretamente a partir da inserção de composto diazo carbonílico em alquinos⁶⁰⁻⁶², como indicado a seguir para o furano **108**⁵¹.

Pirróis são substâncias amplamente distribuídas na natureza principalmente na composição de importantes substâncias tais como hemoglobina, clorofila, Vitamina B₁₂ e pigmentos biliares⁶³. Os diidrofuranos são intermediários muito versáteis para a síntese de pirróis com diferentes padrões de substituição. Por exemplo, 3-acil-diidrofuranos do tipo **109a** e **109b** são suscetíveis a adição nucleofílica seguida de abertura do anel, transformando-se nos pirróis β -carbonilados **110a-g**⁶⁴. Os pirróis substituídos **111a** e **111b** foram obtidos a partir do diazo carbonílico correspondente em uma única etapa sem o isolamento do diidrofurano intermediário⁶⁵.



Esquema 23. Síntese de furanos a partir de um composto diazo carbonílico.



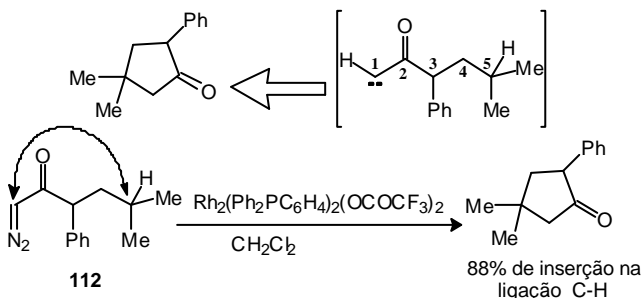
^a) THF, temperatura ambiente; b) AcOH, MeOH, TA; c) AcOH, i-PrOH/H₂O (2:1) 110-120 °C

Esquema 24. Síntese de 3-acil-pirróis a partir de diidrofuranos.

REAÇÕES DE INSERÇÃO EM LIGAÇÃO C-H

A reação de inserção de compostos diazo carbonílicos em ligação C-H tem sido muito utilizada em síntese orgânica como alternativa, principalmente, para funcionalização em posições remotas^{3a,67a}. Juntamente com a ciclopropanação de alquenos, a inserção em uma ligação simples é uma das reações mais importantes dos metalo-carbenos. A inserção neste tipo de ligação pode ocorrer de forma intermolecular ou intramolecular.

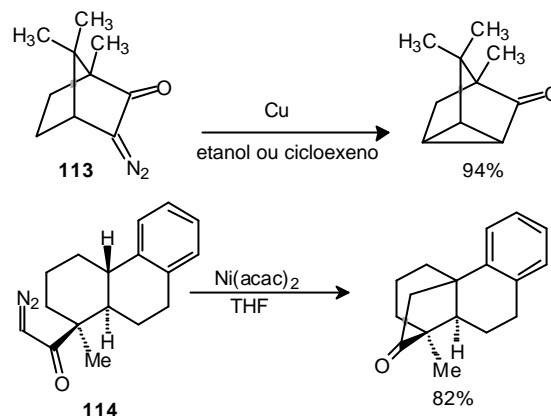
As inserções intermoleculares são mais raras e de difícil realização, pois além de serem processos pouco seletivos (CH vs CH₂ vs CH₃)⁶⁶, ocorrem em baixos rendimentos devido à reação de dimerização do carbenóide num processo competitivo com a inserção. Já as inserções intramoleculares são mais eficientes e geram produtos cíclicos. São reações muito importantes, do ponto de vista sintético, pois este é um dos poucos processos capazes de acessar posições remotas de uma cadeia carbônica⁶⁷. A retró síntese apresentada no Esquema 25 mostra uma reação de formação de ligação C1-C5 na cadeia lateral, gerando o ciclopentano em apenas uma etapa, que não seria possível por qualquer outro processo. A inserção do composto diazo carbonílico **112** ocorreu na ligação C-H do carbono terciário com uma seletividade de 88%⁶⁸.



Esquema 25. Inserção de um composto diazo carbonílico numa ligação C-H.

A formação do anel neste tipo de reação é controlada por diversos fatores, como por exemplo, pelo tipo de diazo, pelo

catalisador e por fatores estereoeletrônicos. Deve-se destacar que o grau de substituição no carbono é um fator também muito importante estando relacionado com a seletividade. Nesta reação, normalmente, a ordem de reatividade é metino>metileno>metila. Porém, fatores estéricos no CH metínico podem alterar esta ordem. O produto com anel de cinco membros é o que se forma preferencialmente **114**^{69,70}. Entretanto, em situações onde não é possível formá-lo (substância **113**⁷¹ no Esquema 26) outros tipos de anéis são formados.



Esquema 26. Formação de anéis de 3 e 5 membros por inserção de diazo carbonílicos em ligação C-H.

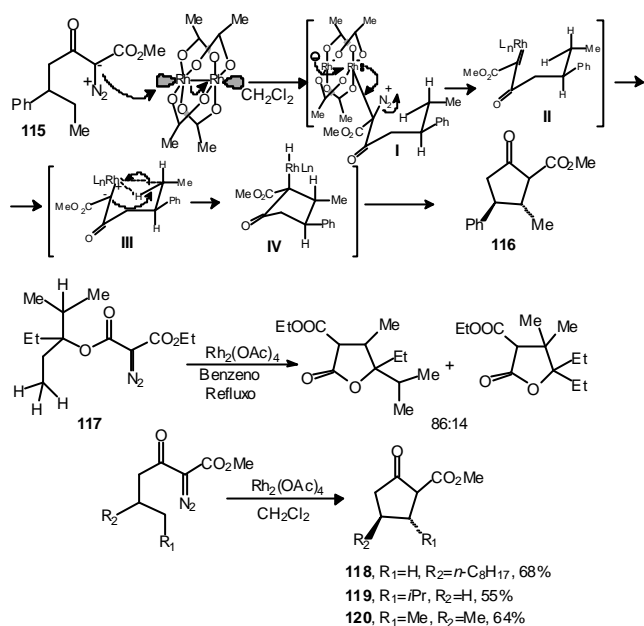
Como foi mencionado, as reações de inserção intramolecular em ligação C-H produzem preferencialmente carbociclos de cinco membros. Um número expressivo de exemplos desta reação tem sido descrito na literatura nos últimos anos atestando a importância metodológica deste processo.

Esta tendência está relacionada com a participação do hidrogênio da ligação C-H e do metal de transição no estado de transição. Isto pode ser visualizado na inserção do composto diazo carbonílico **115**, cuja estereoquímica *trans* do produto **116** pode ser racionalizada assumindo-se um estado de transição do tipo cadeira com os grupos Me e Ph em posição equatorial^{67,72}. Taber e colaboradores^{67b,69b} especularam sobre a seletividade para anéis de cinco membros (Esquema 27). Na sua concepção, no estado de transição forma-se um ciclo de seis membros com a interação entre o hidrogênio e o carbeno do tipo Fischer (intermediário II). A inserção ocorre através de um processo concertado de 3 centros com retenção da configuração do carbono ao qual o hidrogênio está ligado (intermediário III). Desta forma, o carbociclo resultante de uma eliminação redutiva no intermediário IV é de cinco membros. Outros exemplos de inserção de compostos diazo carbonílicos com seletividade para anéis de cinco membros (**115**, **117**⁷³ e **118-120**) estão também apresentados no Esquema 27.

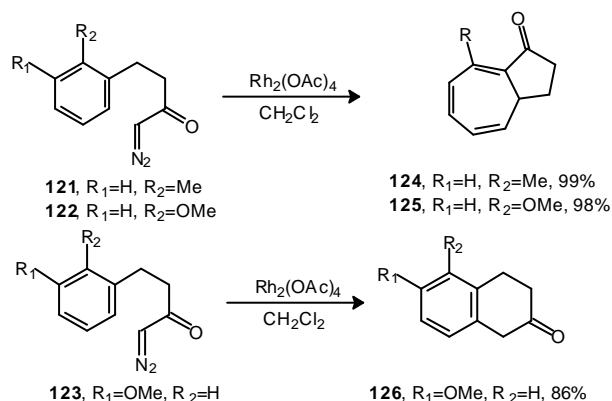
Também é possível a inserção de diazo carbonílicos em ligação C-H de compostos aromáticos. Entretanto, este processo compete com a reação de ciclopropanação em uma das ligações duplas do anel aromático^{66b}. O caminho a ser seguido pela reação depende dos grupos substituintes no anel aromático (Esquema 28)^{74,75}. A decomposição catalítica de **121** e **122** leva quase que quantitativamente aos produtos de ciclopropanação **124** e **125**, após a reação de expansão do anel aromático. Porém, a mesma reação com o composto diazo carbonílico **123** forma apenas o produto **126**⁷⁶. Não se sabe se este produto **126** é formado diretamente por inserção na ligação C-H ou se é derivado do ataque eletrofílico do metalo-carbeno ao anel, seguido de transferência de próton.

OUTRAS REAÇÕES DE INSERÇÃO

Além da reação de inserção em ligação C-H existem outras



Esquema 27. Mecanismo e exemplos selecionados de formação de carbociclos de cinco membros por inserção intramolecular de diazocarbonílicos em ligação C-H.



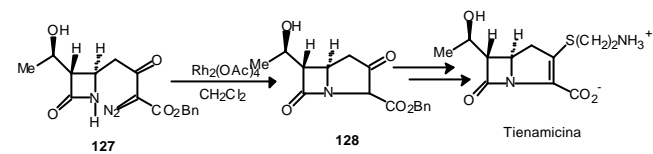
Esquema 28. Inserção de composto diazo em ligação C-H de aromático.

importantes reações de inserção de compostos diazo carbonílicos em ligações X-H, sendo X um heteroátomo do tipo O, N, Si, etc.

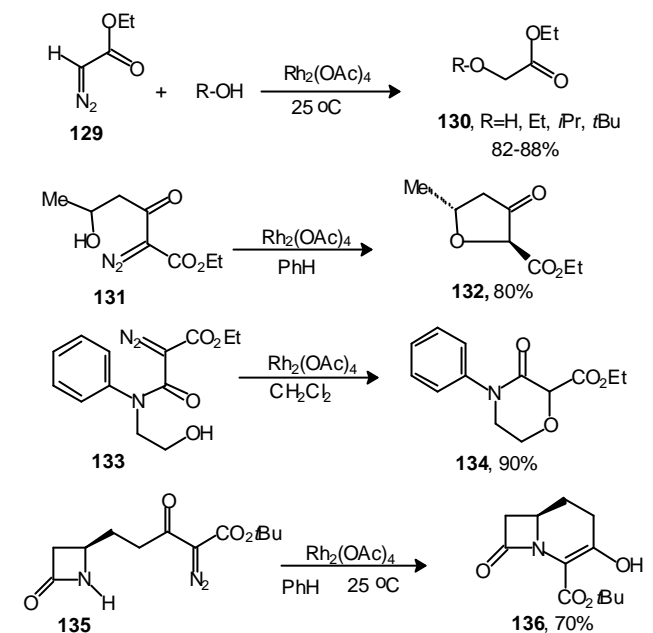
Até recentemente, este tipo de inserção foi pouco explorada em síntese orgânica. Porém, com o sucesso da reação de inserção intramolecular de um composto diazo carbonílico em uma ligação N-H que se tornou a etapa chave do processo Merck Sharp & Dohme⁷⁷ (127→128, Esquema 29) de produção do antibiótico tienamicina¹⁸⁻⁸⁰, este cenário mudou consideravelmente. Novos métodos de inserção em ligação O-H^{30,81}, N-H⁸² e Si-H⁸³ foram explorados e têm se tornado uma alternativa sintética atrativa.

Diferentemente das inserções intermoleculares em ligação C-H que são reações lentas e de baixa seletividade, as inserções intermoleculares ou intramoleculares nas ligações polares X-H são mais eficientes e seletivas. Por exemplo, o composto diazo carbonílico 129 quando decomposto cataliticamente na presença de álcoois produz éteres (130) em excelentes rendimentos³¹. Nas reações intramoleculares a inserção no grupo O-H também ocorre facilmente e com alto rendimento, conforme exemplificado para os compostos diazo carbonílicos 131⁸⁴ e 133⁸⁵ (Esquema 30). Apesar das reações intermoleculares serem utilizadas para simples eterificações, as variações intramoleculares oferecem grande versatilidade para a síntese orgânica, que depende apenas da

imaginação. Como mencionado anteriormente as reações de inserção em ligação N-H são importantes para a síntese do sistema carbapemen (ver exemplo 136)⁸⁷.



Esquema 29. Etapa chave do processo de produção do antibiótico tienamicina.

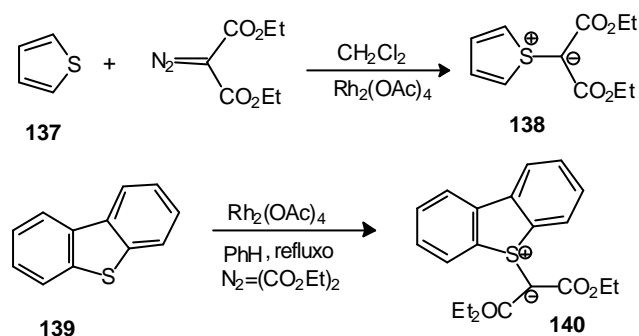


Esquema 30. Reações de inserção inter e intramoleculares em ligação O-H e N-H.

FORMAÇÃO DE ILÍDEOS

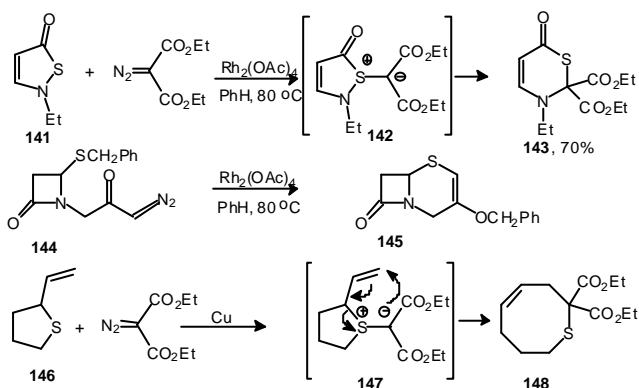
Ílideos são espécies nas quais um heteroátomo carregado positivamente está ligado a um carbono carregado negativamente. Estes ílideos podem ser gerados por diversos processos. Dentre estes destaca-se a decomposição de um composto diazo carbonílico na presença de um substrato contendo heteroátomos (S, O, Cl, N_{terciário}).^{3f} A estabilidade dos ílideos está relacionada com o heteroátomo e com os grupos ligados ao carbânio. Como os compostos diazo carbonílicos possuem pelo menos uma carbonila em sua estrutura, são capazes de estabilizarem o carbânion. Desta forma, os diazo carbonílicos são bastante adequados para a preparação de ílideos.

Porter e colaboradores descobriram que na reação do diazomalonato de etila com tiofeno (137) não se formava um ciclopropano. Ao invés disto, formava-se o ílideo 138 no qual a reação ocorreu com o átomo de enxofre do anel (Esquema 31). Este ílideo sulfoxônio é cristalino e foi caracterizado por raio X sendo resistente a outras transformações químicas. A estabilidade deste tipo de ílideo é atribuída ao enxofre que é um elemento que possui um efeito estabilizante para a carga negativa, através de uma retro ligação com os seus orbitais d. De fato, o diazomalonato de etila quando decomposto cataliticamente na presença do dibenzotiofeno (139) também forma o ílideo 140, em rendimento quantitativo, que é cristalino e é estável mesmo a temperaturas acima de 200 °C⁸⁸. Muitos outros ílideos deste tipo foram sintetizados e dependendo dos substituintes na estrutura podem se rearranjar para outros produtos^{89a-c,3e,f}.



Esquema 31. Íldeos de enxofre obtidos a partir de reação de compostos diazo carbonílicos com derivados tiofênicos.

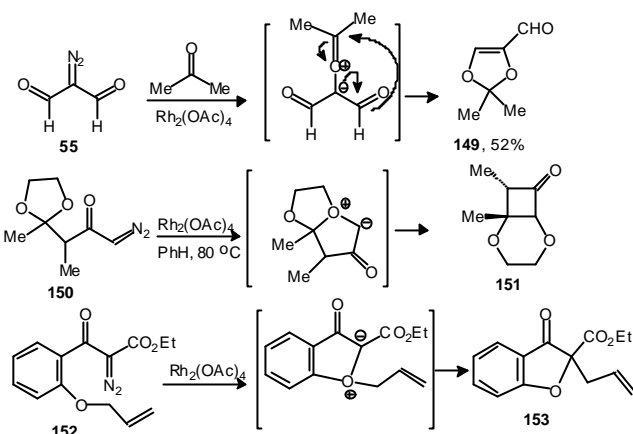
Um dos exemplos destes rearranjos são reações intramoleculares como por exemplo a migração de um grupo vizinho para o carbânion. Esta migração é chamada de rearranjo de Stevens [1,2] e é similar ao rearranjo sigmatrópico-[1,2], apesar de ser proibido pelas regras de simetria de orbitais de Woodward-Hoffman. Este fato sugere que a migração ocorre por quebra da ligação seguida de recombinção do grupo migrante. A transformação do isotiazol **141** na etil-tiazina **143**, passando pelo íldeo **142** gerado *in situ*, exemplifica este tipo de rearranjo (Esquema 32)⁹⁰. Em algumas situações, por exemplo em **144**, a migração [1,2] não ocorre, ratificando a hipótese de quebra-recombinção.



Esquema 32. Exemplos de rearranjos nos íldeos sulfoxônio formados por reações com α -diazocarbonílicos.

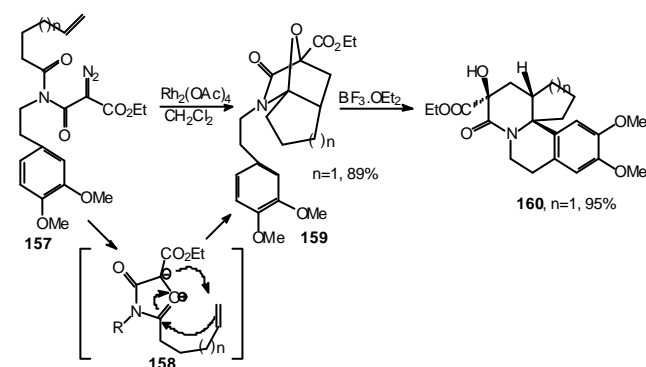
Rearranjos sigmatrópicos [2,3] também ocorrem facilmente quando sulfetos alílicos (ex. **146** no Esquema 32) reagem com carbenóides derivados de compostos diazo carbonílicos.

Íldeos tendo como base o oxigênio, íldeo oxônio, também podem ser gerados a partir de compostos diazo carbonílicos, tanto em reações inter quanto em intramoleculares^{3f,j}. Entretanto, muitos não são estáveis para serem isolados, e rearranjam-se de forma similar aos íldeos de enxofre. Reações de compostos diazo carbonílicos com aldeídos ou cetonas sob catalise de sais de cobre ou de carboxilatos de ródio produzem 1,3-dioxóis em bons rendimentos via um íldeo-carbonila⁹³, como exemplificado para a reação do diazomalonaldeído **55** com acetona que leva a formação do 1,3-dioxol **149** (Esquema 33)⁵². Alguns íldeos-carbonila são suficientemente estáveis e já foram isolados e identificados⁹⁴. Na reação do composto diazo carbonílico **150** com $Rh_2(OAc)_4$, o carbenóide gerado é capturado sob a forma de íldeo oxônio (*in situ*) que após uma migração [1,2] fornece o produto **151**. Em reação similar do composto diazo carbonílico **152**, após a captura do carbenóide pelo oxigênio, forma-se o produto **153** resultante de um rearranjo sigmatrópico [2,3]^{95,96}.



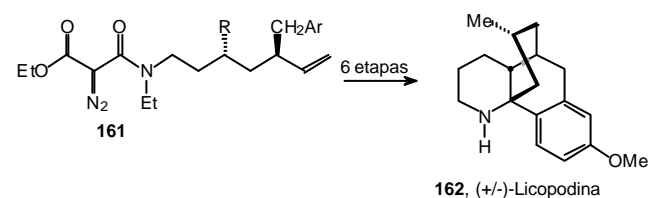
Esquema 33. Exemplos de rearranjos nos íldeos oxônio e íldeo-carbonila.

Padwa e colaboradores utilizaram o íldeo-carbonila **155** como intermediário chave na síntese do tríciclo **156**. Neste processo, ao invés do rearranjo de Stevens, o alqueno da cadeia lateral adiciona-se por um processo de adição 1,3-dipolar (Esquema 34)⁹⁷. A facilidade desta adição está relacionada com o tamanho do anel formado, ou seja, aumenta quando se passa de anel de três para cinco membros e diminui rapidamente quando a reação envolve a formação de anéis maiores^{3i,98}. De forma similar, o diazo **157** também gera o íldeo-carbonila intermediário **158** que fornece igualmente o produto de adição 1,3-dipolar **159**. O tríciclo obtido **159** foi convertido por catálise ácida no análogo de alcalóide^{97b} **160** (Esquema 34)^{99,100}.



Esquema 34. Reações 1,3-dipolares em íldeo-carbonilas.

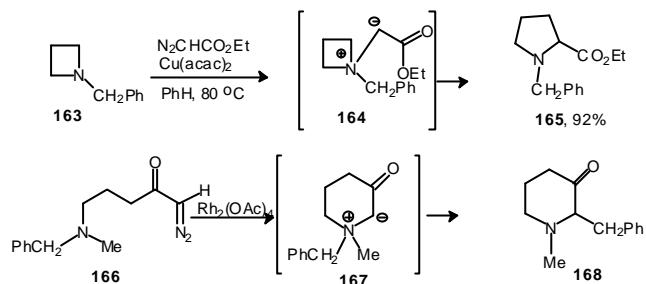
Através desta seqüência reacional os mesmos autores transformaram, em seis etapas, o composto diazo carbonílico **161** no alcalóide licopodina **162** (Esquema 35)¹⁰¹.



Esquema 35. Síntese da licopodina via adição 1,3-dipolar em íldeo-carbonila.

Íldeo-amônio pode ser gerado a partir de reação entre aminas terciárias e carbenóides derivados de compostos diazo

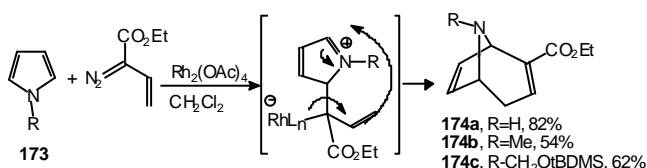
carbonílicos. A decomposição destes íldeos segue o mesmo padrão dos íldeos descritos anteriormente. Por exemplo, a amina **163** reage com o metalo-carbenóide derivado diazoacetato de etila formando o íldeo-amônio **164**. Este por sua vez, através de um rearranjo de Stevens, produz a amina cíclica **165** (Esquema 36)¹⁰². De forma similar, a reação intramolecular do composto diazo carbonílico **166** fornece a amina cíclica **168**¹⁰³.



Esquema 36. Exemplos de rearranjos via intermediário íldeo-amônio.

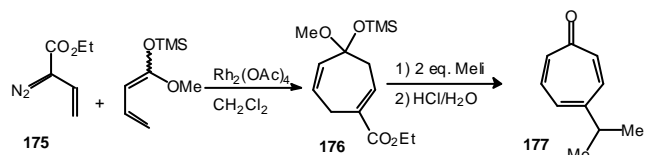
COMPOSTOS VINIL DIAZO CARBONÍLICOS EM CICLOADIÇÃO

Carbenóides derivados de compostos vinil diazo carbonílicos quando adicionados a alquenos resultam em produtos similares aos resultantes de uma cicloadição [3 + 4]¹⁰⁴. A seletividade *endo* na reação do composto diazo carbonílico **169** com o furano, sugere que se forma inicialmente o produto de ciclopropanação o qual através de um rearranjo de Cope fornece o derivado bicíclico **170** (Esquema 37). Esta mesma metodologia foi aplicada à versão intramolecular como no caso do composto diazo carbonílico **171**¹⁰⁵ e ainda a outros tipos de dienos (ex. **173**, no Esquema 37)¹⁰⁶.



Esquema 37. Rearranjo de Cope com a utilização de vinil diazo carbonílicos.

Um exemplo da aplicação com sucesso desta metodologia é a síntese da nezukona (**177**), um monoterpreno tropolônico (Esquema 38)¹⁰⁷. Nesta síntese o composto vinil diazo carbonílico **175** foi reagido com o 1-metoxi-1-trimetilsililbutadieno gerando o cicloeptatrieno **176** em 67% de rendimento. Dupla adição de metil lítio ao carboxilato seguida de hidrólise forneceu a nezukona (**177**) em 59%¹⁰⁸.

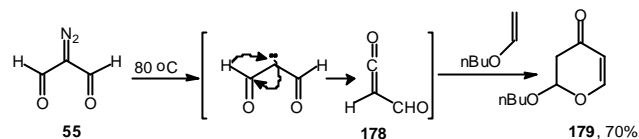


Esquema 38. Síntese da nezukona (**177**) via ciclopropanação / rearranjo de Cope.

RERRANJO DE WOLFF

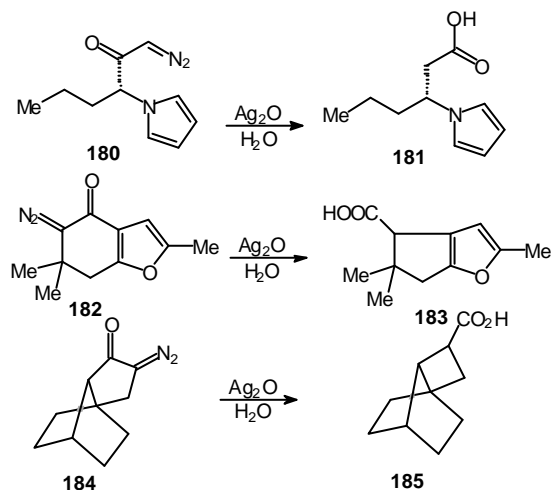
Em 1912 L. Wolff descobriu uma das mais importantes transformações que ocorrem com os compostos diazo carbonílicos.

Quando estes são fotolisados, aquecidos ou expostos a alguns catalisadores (ex. Ag₂O) ocorre a perda de nitrogênio gerando um carbeno, que então se transforma num ceteno através de uma migração do tipo [1,2]. Este tipo de intermediário ceteno já foi observado espectroscopicamente em matriz de argônio¹⁰⁹ e muitos deles foram inclusive capturados por diversos reagentes no curso da reação. Por exemplo, quando o diazomalonaldeído **55** é aquecido na presença de n-butil vinil éter forma-se a diidropirona **179** via o intermediário ceteno **178**⁵⁸, o qual também já foi observado em matriz de argônio sólido (Esquema 39). Boldt e colaboradores¹¹⁰ mostraram através de vários experimentos que o rearranjo se passa por um mecanismo concertado e que o grupo migrante adota uma conformação Z.



Esquema 39. Rearranjo de Wolff no diazomalonaldeído **55**.

Duas importantes metodologias em síntese orgânica utilizam o rearranjo de Wolf como etapa chave, a saber: homologação de Arndt-Eistert e contração de anéis, esta última uma reação de importância fundamental para a preparação de sistemas cíclicos altamente tensionados. A homologação envolve a adição de diazometano a um cloreto de ácido formando um composto diazo carbonílico (**180**) que por fotólise ou catálise com Ag₂O produz um novo ácido (**181**) com um metileno a mais¹¹¹. O rearranjo de Wolff foi empregado por exemplo para a preparação de sistemas de anéis como no caso de **183**¹¹² e de **185**¹¹³, o qual se trata de sistema muito tensionado (Esquema 40).



Esquema 40. Estratégias em síntese orgânica por rearranjo de Wolff.

CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo dar uma visão geral das potencialidades dos compostos diazo carbonílicos que durante mais de 100 anos têm fascinado os químicos orgânicos devido a grande variedade de reações que possibilitam. Estas substâncias apesar de serem muito versáteis têm sido pouco exploradas no livros de síntese orgânica de forma sistemática. Aqui, foram selecionados apenas alguns exemplos de reações visando mostrar ao leitor que os compostos diazo carbonílicos podem ser uma alternativa interessante a ser considerada numa síntese total.

Milhares de publicações nestes anos, incluindo inúmeras revisões³, atestam a importância desta classe de substâncias. Muitas outras reações que são realizadas com os diazo carbonílicos, como por exemplo reações assimétricas¹¹⁴, não foram relatadas no presente artigo. Esta opção se deveu mais a uma questão de espaço, do que à importância das mesmas para a química.

Até os dias atuais os compostos diazo carbonílicos continuam sendo uma alternativa atraente para a síntese orgânica. Deve-se ressaltar que dentre as reações discutidas aquelas envolvendo ilídeos e os compostos vinil diazo carbonílicos são as atuais fronteiras desta área, pois permitem de forma sistemática novas aplicações nas sínteses de heterociclos e de sistemas carbocíclicos.

REFERÊNCIAS

1. Curtius, T.; *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230.
2. a) Kirmse, W.; *Carbene Chemistry 2nd Ed.*, Academic Press, NY, 1971; b) Regitz, M.; *Diazoalkanes*; Thiemes Verlag, Stuttgart, 1977; c) Patai, S. (Ed.); *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; vol 1 e 2, John Wiley & Sons, NY, 1978; d) Regitz, M.; Maas, G.; *Diazo Compounds*; Academic Press, INC, N.Y. 1986.
3. a) Brookhart, M.; Studabaker, W.; *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411; b) Doyle, M.; *Aldrichimica Acta* **1996**, *29*, 3; c) Adams, J.; Poupart, M. A.; Grenier, L.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1753; d) Tao, Y.; Mckervery, M. A.; *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1091; e) Adams, J.; Spero, D. M.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1765; f) Padwa, A.; Hornbuckle, S. F.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263; g) Brandi, A.; Goti, A.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 589; h) Wong, H. N. C.; Hon, M.; Tse, C.; Yip, Y.; Tanko, J.; Hudlicky, T.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; i) Padwa, A.; Weingarten, M. D.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223; j) Doyle, M.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; k) Connell, R. C.; Tebbe, M.; Gangloff, A. R.; Helquist, P.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5445; l) Doyle, M. P.; Forbes, D. C.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; m) Padwa, A.; Krumpke, K. E.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385; n) Zaragoza, F.; Petersen, S. V.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5999; o) Marchand, A. P.; Brockway, N. M.; *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 431-468; p) Wenkert, E.; *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27; q) Wenkert, E.; *Heterocycles* **1980**, *14*, 1703-1708; r) Miah, S.; Slawin, A. M. Z.; Moody, C. J.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2489; s) Doyle, M.; *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 348; t) Miller, D. J.; Moody, C. J.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811; u) Davies, H. M. L.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203.
4. a) Regitz, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 73; b) Regitz, M.; *Synthesis* **1972**, 351; c) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
5. Rosenberger, M.; Yates, P.; Hendrickson, J. B.; Wolf, W.; *Tetrahedron Lett.* **1964**, *33*, 2285.
6. Taber, D. F.; Ruckle, R. E.; Hennessy, M. J.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077.
7. a) Scriven, E. F. V.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 298; b) L'Abbé, G.; *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345; c) Breslow, D. S.; Sloan, M. F.; Newburg, N. R.; Renfrow, W. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273; d) Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610; e) March, J.; *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and structure*; 3rd Ed.; John Wiley & Sons, N.Y., 1992, p 591; f) Alloum, A. B.; Villemin, D.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2567.
8. a) Bollinger, F.W.; Tuma, L. D.; *Synlett* **1996**, *5*, 407. b) Boeckman, R.; *Org. Synth.* **1995**, *73*, 134.
9. Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959.
10. Carey, F.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*; Plenum Press, N. Y., 1990, p 1.
11. Taber, D. F.; Gleave, D. M.; Herr, R. J.; Moody, K.; Hennessy, M. J.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2283.
12. Taber, D. F.; You, K.; Song, Y.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1093.
13. Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2908.
14. Padwa, A.; Sá, M. M.; Weingarten, M. D.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371.
15. Fink, J.; Regitz, M.; *Synthesis* **1985**, 569.
16. Réau, R.; Veneziani, G.; Bertrand, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6059.
17. Thus, L.; Smeets, F. L. M.; Cillissen, P. J. M.; Harmsen, J.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2141.
18. Hudlicky, M.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5377.
19. a) Babudri, F.; Nunno, L. D.; Florio, S.; Valzano, S.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1731; b) Windholz, M. (Ed.); *The Merck Index 10th Ed.*; Merck & Co. Inc.; NJ; USA; 1983, p 434.
20. Huisgen, R.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
21. a) Woolsey, N. F.; Khalil, M. H.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2405; b) Lombardo, L.; Mander, L. N.; *Synthesis* **1980**, 368; c) Alloum, A. B.; Villemin, D.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2567; d) Rosenquist, N. R.; Chapman, O. L.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3326; e) Weingarten, M. D., Padwa, A.; *Synlett* **1997**, 189.
22. Kucera, J.; Janousek, Z.; Arnold, Z.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 3618.
23. Sezer, Ö.; Anaç, O.; *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 2323.
24. Arnold, Z.; Sauliová, J.; Krchnák, V.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 2633.
25. Arnold, Z.; Sauliová; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 2641.
26. Arnold, Z.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 3051.
27. a) Bosshard, H. H.; Schmid, R. M. M.; Zollinger, H.; *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653; b) Bosshard, H. H.; Zollinger, H.; *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1659.
28. a) Wulfman, D. S.; *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1231; b) Wulfman, D. S.; Poling, B.; *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Patai, S., Ed.; Wiley, NY, 1978, cap.18; c) Roser, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1135.
29. Majchrzak, M. W.; Kotelko, A.; *Synthesis* **1983**, 469.
30. Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1465.
31. a) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2233; b) Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssie, P.; *Synthesis* **1976**, 600; c) Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695.
32. a) Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noel, A. F.; Petiniot, N.; Teyssié, P.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, 695; b) Doyle, M. P.; Van Leusen, D.; Tamblyn, W. H.; *Synthesis* **1981**, 787; c) Padwa, A.; Sá, M. M.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 815 e referências citadas; d) Sheehan, S. M.; Padwa, A.; Snyder, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 949.
33. a) Fischer, E. O.; Maasböl, A.; *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645; b) Fischer, E. O.; Schulbert, U.; Fischer, H.; *Pure & Appl. Chem.* **1978**, *50*, 857 e referências citadas; c) Hayes, J. C.; Jernakoff, P.; Miller, G. A.; Cooper, N.J.; *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 25.
34. Diaz Requejo, M. M.; Perez, P. J.; Brookhart, M.; Templeton, J. L.; *Organometallics*, **1997**, *16*, 4399.
35. a) Padwa, A.; Krumpke, K. E.; Gereau, Y.; Chiacchio, U.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2523; b) Hoye, T. R.; Dinsmore, C. J.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3755.
36. Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.

37. a) Hillhouse, G. L.; Haymore, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1537; b) Brookhart, M.; Liu, Y.; Goldman, E. W.; Timmers, D. A.; Williams, G. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 927; c) Brookhart, M.; Liu, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 939; d) Brookhart, M.; Tucker, J. R.; Husk, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 285; e) Johnson, W. S.; Lyle, G. W. D. T. A.; Niwa, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7802.
38. Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Conceição, J. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 325.
39. Burke, S. D.; Grieco, P. A.; *Org. React.* **1979**, *26*, 361.
40. Srikrishna, A.; Krishnan, K.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3429.
41. Yadav, J. S.; Mysorekar, S. V. Rao, A. V. R.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7353.
42. Kang, S. H.; Kim, W. J.; Chae, Y. B.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *49*, 3245.
43. Corey, E. J.; Gant, T. G.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373.
44. a) Petiniot, N.; Anciaux, A. J.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, Ph.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1239; b) Donaldson, W. A.; Hugues, R. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4846.
45. a) Romeiro, G. A.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5103; b) Regitz, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 763.
46. Wenkert, E.; Ceccherelli, P.; Fugiel, R. A. A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3982.
47. López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6705.
48. a) Alonso, M. E.; Morales, A.; Chitty, A. W.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3747 e referências citadas; b) Alonso, M. E.; Jano, P.; Hernandez, M. I.; Greenberg, R. S.; Wenkert, E.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3047; c) Pirrung, M. C.; Zhang, J.; Morehead, T.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6229; d) Pirrung, M. C.; Lee, Y. R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6231; e) Anaç, O., Daut, A.; *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, (6) 1249.
49. a) Wenkert, E.; Halls, T. D. J.; Kwat, L. D.; Magnuson, G.; Showalter, H. D. H.; *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4017.
50. Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V., Dorrow, R. L.; *Organometallics* **1984**, *3*, 53.
51. Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Sanchez, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2021.
52. Ferreira, V. F.; *Tese de Doutorado*, University of California, San Diego, 1984.
53. Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Buckwalter, B. L.; Chou, K. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4778.
54. Alonso, M. E.; Morales, A.; Chitty, A. W.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3747.
55. Pereira, L. O. R.; *Tese de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, 2000.
56. Alonso, M. E.; Jano, P.; Hernandez, M. I.; Greemberg, R. S.; Wenkert, E.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3047.
57. Alonso, M. E. Hernández, M. I.; Gómez, M.; Jano, P.; Perekar, S.; *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2347.
58. Wenkert, E.; Ananthanarayan, T. P.; Ferreira, V. F.; Hoffmann, M. G.; Kim, H. -S.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4975.
59. Wenkert, E.; Khatuya, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5439.
60. a) Padwa, A.; Chiacchio, U.; Garreau, Y.; Kassir, J. M.; Krumpke, K. E.; Schoffstall, A. M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 414.
61. Padwa, A.; Kinder, F. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 21.
62. a) Davies, H. M. L.; Romines, K. R.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3343; b) Wasserman, E.; Kuck, V. J.; Yager, W. A.; Hutton, R. S.; Greene, F. D.; Abegg, V. P.; Weinshenker, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6337.
63. a) Torssell, K. B. G.; *Natural Product Chemistry. A Mechanistic and Biosynthetic Approach to Secondary Metabolism*; Jonh Wiley & Sons Limited, N.Y., 1983, p 328; b) Gilchrist, T. L.; *Heterocyclic Chemistry*; 2^a ed., John Wiley & Sons, N.Y; 1992, p 188.
64. Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Souza, R. O. P.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3215.
65. Pereira, L. O. R.; Cunha, A. C.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, no prelo.
66. a) Demonceau, A. S.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688; b) Anciaux, A. J.; Demonceau, A. S.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssié, P.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 873.
67. a) Posições remotas são aquelas não ativadas por vizinhança de grupos funcionais; b) Taber, D. F.; Ruckle, R. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686; c) Spero, D. M.; Adams, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1143; d) Lee, E.; Jung, K. W.; Kim, Y. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1023.
68. Back, T. G.; Wehrli, D.; *Synlett* **1995**, 1123.
69. a) Taber, D. F.; Petty, E. H.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808; b) Taber, D. F.; Hennessy, M. J.; Louey, J. P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 436.
70. Chakraborti, A. K.; Ray, J. K.; Kundu, K. K.; Chakrabarty, S.; Mukherjee, D.; Ghatak, U. R.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1984**, 261.
71. Yates, P.; Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 879.
72. a) Taber, D. F.; Ruckle, R. E., Jr.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3059.
73. Wee, A. G. H.; Yiu, Q.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3225.
74. McKerverve, M. A.; Tuladhar, S. M.; Twohig, M. F.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 129.
75. Garst, M. E.; Roberts, V. A.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2188.
76. Para outros exemplos de inserção em ligação C-H de aromaticos ver: Sudrik, S. G.; Nanjundiah, B. S.; Sonawane, H. R.; *Indian J. Chem. Sect. B* **1997**, *36*, 1103.
77. a) Salzmänn, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161; b) c) Melillo, D. G.; Shinkai, I.; Ryan, K. M.; Liu, T. M. H.; Sletzing, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2783.
78. Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, S. A.; Currie, M.; Jackson, E. O.; Stapley, T. W.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, H.; Woodruff, B.; Birnbaum, J.; *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1.
79. Para outras revisões sobre síntese de antibióticos b-lactâmico da classe carbapenem ver: a) Kametami, T.; Nagahara, T.; *Heterocycles* **1987**, *25*, 729; b) Kametami, T.; *Heterocycles* **1982**, *17*, 463.
80. Reider, P. J.; Grabowski, E. J. J.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2293.
81. Schils, R.; Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A.F.; Eremenko, I. L.; Sidorov, A. A.; Nefedov, S. E.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7849.
82. Outros exemplos de inserção N-H para preparar derivados do sistema carbapenem ver: a) Kametami, T.; Honda T. Sasaki, J.; Terasawa, H.; Fukumoto K.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 1884; b) Wang, J. B.; Hou, Y. H.; Wu, P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2277.
83. a) Landais, Y.; Planchenault, D.; Weber, V.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9549; b) Del Zotto, A., Baratta, W.; Rigo, P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3079.
84. Padwa, A.; Sá, M. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231.
85. Brown, D. S.; Elliot, M. C.; Moody, C. J.; Mowlen, T. J.; Marino, J. P., Jr.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447.
86. Bulugahapitiya, P.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630.
87. Salzmänn, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1193.
88. Ando, W.; Yagihara, T.; Tonuze, S.; Imai, I.; Suzuki, J.;

- Toyama, T.; Nakaido, S.; Migita, T.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1721.
89. a) Gillespie, R. J.; Muray-Rust, J.; Muray-Rust, P.; Porter, A. E. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 83; b) Cuffe, J.; Gillespie, R. J.; Porter, A. E. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 641; c) Gillespie, R. J.; Cuffe, J.; Porter, A. E. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 50.
90. Crow, W. D.; Gosney, I.; Ormiston, R. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 643.
91. Vedejs, E.; Hagen, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6878.
92. Para outros exemplos de rearranjos sigmatrópico-[2,3] com ílideo sulfoxônio ver: a) Yoshimoto, M.; Ishihara, S.; Nakayama, E.; Soma, N.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2923; b) Grieco, P. A.; Boxler, D.; Hiroi, K.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 6878; c) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Harn, N. K.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5119 e referências citadas.
93. a) Alonso, M. E.; Jano, P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 721; b) Alonso, M. E.; Chitty, A. W.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4181.
94. Janulis, E. P., Jr.; Arduengo, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5929.
95. Pirung, M. C.; Werner, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6060.
96. Para outros exemplos de rearranjos sigmatrópico-[2,3] com ílideo oxônio ver: a) Pirung, M. C.; Brown, W. L.; Rege, S.; Laughton, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8561; b) Kido, F.; Sinha, S. C.; Abiko, T.; Yoshikoshi, A.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1575; c) Roskamp, E. J.; Johnson, C. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6062; d) Clark, J.S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6193; d) a) Adams, J.; Poupert, M. A.; Grenier, L.; Schaller, C.; Ouimet, N.; Frenette, R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1749.
97. a) Padwa, A.; Austin, D.J.; Hornbuckle, S.F.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 63; b) Padwa, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1349; c) Weingarten, M. D.; Prein, M.; Price, A. T.; Snyder, J. P.; Padwa, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2001.
98. Liebman, J. F.; Greenberg, A.; *Chem. Rev.* **1976**, 76, 311.
99. a) Mondo, A.; Hansen, K. F.; Boehme, K.; Faro, H. P.; Nestler, H. J.; Vilhuber, H. G.; Böttcher, K.; *Chem. Ber.* **1971**, 104, 2937; b) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Marino Jr., J. P.; Osterhout, M. H.; Price, A. T.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 67.
100. Para outros exemplo envolvendo ílideo-carbonila seguido de ciclização ver: a) Padwa, A.; Carter, S. P.; Nimmegern, H.; *J. Org. Soc.* **1986**, 51, 1157; b) Padwa, A.; Chinn, R. L.; Zhi, L.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 1491; c) Padwa, A.; Dean, D. C.; Krumpke, K. E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 921; d) Kinder, F. R.; Bair, K.W.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6965.
101. Padwa, A.; Brodney, M. A.; Marino Jr., J. P.; Shehan, S. M.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 78.
102. a) Hata, Y.; Watanabe, M.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4659; b) Beall, L.S.; Padwa, A.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4159.
103. West, F. G.; Naidu, B. N.; Tester, R. W.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6892.
104. Davies, H. M. L.; Clark, D. M.; Smith, T. K.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5659.
105. Davies, H. M. L.; Oldenberg, C. E. M.; McAfee, M. J.; Nordhal, G.; Henretta, J. P.; Romires, K. R.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 975.
106. Davies, H. M. L.; Matasi, J. J.; Hodges, L.; Huby, N. J. S.; Thonley, C.; Kong, N.; House, J. H.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1095.
107. Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Kimmer, G. E.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6440.
108. Outros exemplos de aplicação de compostos vinil diazo carbonílicos podem ser encontrados em: a) Referência 3u; b) Wulf, W. D.; Yang, D. C.; Murray, C.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2653; c) Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6935; d) Hamaguchi, M.; Matsubara, H.; Nagai, T.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1457.
109. a) Maier, G.; Reisenauer, H. P.; Sayraç, T.; *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2192; b) Maier, G.; Hoppe, M.; Lanz, K.; Reisenauer, H. P.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5645.
110. Marfisi, C.; Verlaque, P.; Davidovics, G.; Pourcin, J.; Pizzala, L.; Aycard, J. P.; Bodot, H.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 533.
111. Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3513.
112. Rao, Y. K.; Nagarajan, M.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5678.
113. Eaton, P. E.; Jobe, P. G.; Reingold, I. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6437.
114. Para uma revisão sobre catalisadores quirais em reações de compostos diazo carbonílicos ver: a) ref. 3b; b) Singh, V. K.; Gupta, A. D.; Sekar, G.; *Synthesis* **1997**, 2,137.