

REAÇÕES DE INSERÇÃO INTRAMOLECULAR DE DIAZO COMPOSTOS POLIFUNCIONAIS CATALISADAS POR RÓDIO(II): SÍNTESE DE OXETAN-3-ONA-2-CARBOXILATO E OUTROS HETEROCICLOS FUNCIONALIZADOS

 Albert Padwa e Marcus Mandolesi Sá^δ

Department of Chemistry - Emory University - Atlanta - Georgia 30322 - USA

Recebido em 4/1/99; aceito em 31/3/99

RHODIUM(II)-CATALYSED INTRAMOLECULAR INSERTION REACTION OF MULTIFUNCTIONAL DIAZO COMPOUNDS: SYNTHESIS OF OXETAN-3-ONE-2-CARBOXILATE AND OTHER HETEROCYCLES. γ -Hydroxy- α -diaz- β -ketoesters are key intermediates in the chemistry of penicillin-based antibiotics and natural products. The method developed here for the synthesis of ethyl 2-diazo-4-hydroxy-3-oxo-butanoate 17 (in two steps from the diazo mercurial 2) compares very favorably with those reported in the literature for similar compounds. The $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -mediated intramolecular OH-insertion reaction of the diazo hydroxy ester 17 was investigated, furnishing the oxetan-3-one-2-carboxylate 18 in good yield. When the diazo ester lacks a free hydroxyl group as in the case of the phenoxy diazo ester 11 an intramolecular CH-insertion takes place, affording the 2H-chromene 20 in almost quantitative yield. The behavior of other functionalized diazo esters towards $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ was also investigated.

Keywords: diazoesters; intramolecular insertion reaction; rhodium carbenoid.

INTRODUÇÃO

A utilização de compostos α -diaz carbonilados em síntese orgânica tem se apresentado como um excelente método na preparação de sistemas estruturalmente complexos, como heterociclos e produtos naturais. A razão para isso reside no fato de que compostos α -diaz carbonilados participam em uma grande variedade de transformações químicas, incluindo ciclopropanação, rearranjo de Wolff, dimerização, α,α -substituição, X-H inserção (X= C, O, N, S), cicloadição, formação de íldeos, etc. Todos esses processos podem ocorrer tanto inter como intramolecularmente, através da eliminação de nitrogênio molecular¹⁻⁷.

A recente descoberta de que metais de transição (especialmente ródio(II)) catalisam a eliminação de N_2 em compostos α -diaz carbonilados promovendo a formação de metalocarbenóides como intermediários reativos fez aumentar ainda mais o interesse em sistemas contendo um grupo diazo (Figura 1)¹⁻⁵. A exploração sintética destes fenômenos (particularmente em reações de ciclopropanação, inserção e cicloadições) está intimamente associada aos estudos mecanísticos envolvendo o comportamento dos metais de transição no processo catalítico e na geração das espécies reativas.

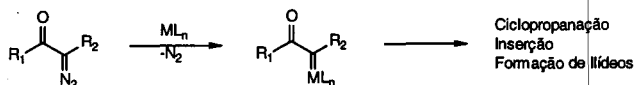
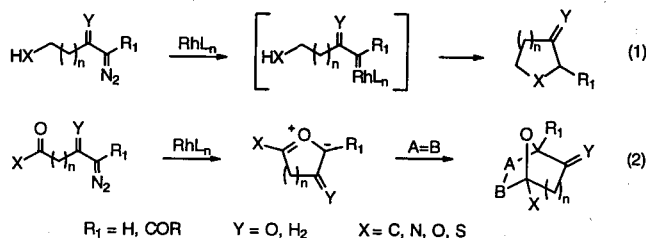


Figura 1

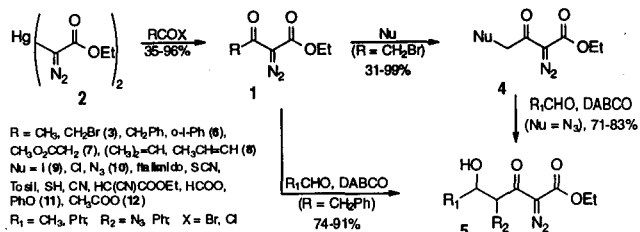
Uma grande variedade de heterociclos é obtida a partir de reações de inserção de diazo compostos catalisada por ródio(II) (Equação 1). Já a presença de um grupo carbonilado

adequadamente distante da função diazo permite a formação de íldeos reativos, participantes em reações de cicloadição 1,3 dipolar gerando oxabícciclos (Equação 2)¹⁻⁵.



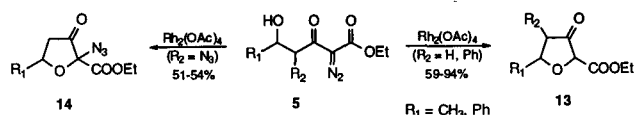
O desenvolvimento de metodologias eficientes na preparação de compostos α -diaz carbonilados tem permitido o acesso cada vez maior a estes sistemas⁵⁻⁹. Um método para a construção de compostos α -diaz carbonilados que tem recebido especial atenção envolve modificações químicas com retenção da função diazo, particularmente via reações de metalacção^{7,9-15}. Por exemplo, a preparação de uma grande variedade de α -diaz- β -cetoésteres 1 pode ser convenientemente efetuada, a partir da reação entre o mercurial diazo éster 2^{16,17} e haletos de ácidos, em condições essencialmente neutras (Esquema 1)¹⁸. Por sua vez, o tratamento do bromo diazo éster derivado 3 frente a nucleófilos leva à formação, em bons rendimentos, de α -diaz- β -cetoésteres 4 contendo diferentes grupos funcionais na posição - γ . Já a condensação de aldol entre aldeídos e diazo ésteres contendo um grupo metileno ativado em - γ fornece α -diaz- δ -hidroxí- β -cetoésteres 5, uma nova classe de compostos polifuncionalizados¹⁸. Outras modificações funcionais mantendo o grupo diazo intacto ainda foram estabelecidas a partir de 5, como em reações de acetilação sobre a hidroxila¹⁸ e em reações de Staudinger¹⁹ do grupo azida frente à trimetilfosfita²⁰. Dentre as várias vantagens dessa nova metodologia na preparação de α -diaz- β -cetoésteres, pode-se citar o conveniente acesso aos reagentes de partida, condições brandas de reação, fácil purificação dos produtos, bons rendimentos e tolerância a diferentes grupos funcionais¹⁸.

^δ Endereço atual para correspondência: Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus de Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC
e-mail: msa@qmc.ufsc.br



Esquema 1

Um método elegante na preparação de heterocíclis contendo oxigênio envolve reações de inserção intramolecular de -OH catalisadas por ródio(II), a partir de sistemas contendo os grupos diazo e hidróxi (ver Equação 1)⁴. Entretanto, ainda são poucos os exemplos encontrados para a síntese de anéis de cinco membros utilizando-se dessa metodologia (*i.e.*, derivados de tetraidrofurano)²¹⁻²³. A eficiente preparação dos hidróxi diazo ésteres **5** possibilitou um estudo dessa natureza, envolvendo reações de inserção intramolecular de -OH e obtenção de tetraidrofuranos polifuncionais (Esquema 2)²³. As furan-3-onas polifuncionais **13** e **14** foram isoladas em bons rendimentos, como uma mistura de epímeros. É importante ressaltar que no caso do azido diazo derivado **5** (R₂ = N₃) o produto de reação foi a furan-3-ona **14**, onde o grupo azida sofreu migração nas condições reacionais, possivelmente a partir de um rearranjo sigmatrópico de alil azida [3,3]^{23,24}.

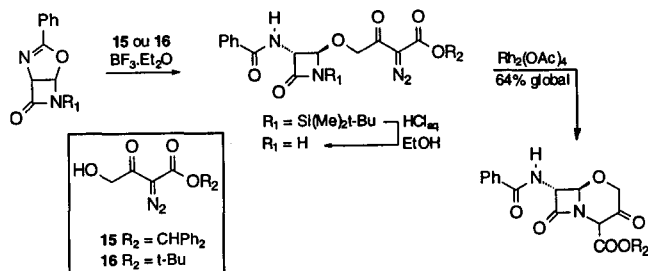


Esquema 2

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparação de Oxetan-3-ona **18** a Partir do Hidróxi Diazo Éster **17**.

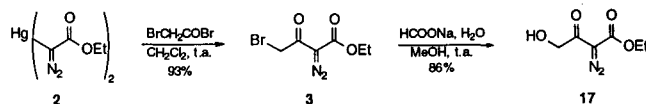
α-Diazo-γ-hidroxi-β-cetoésteres (**15** e **16**) têm sido explorados como importantes intermediários na síntese de β-lactamas e outros antibióticos derivados de penicilina que foram desenvolvidos pelo grupo da Merck, entre outros (Esquema 3)²⁵⁻²⁷.



Esquema 3

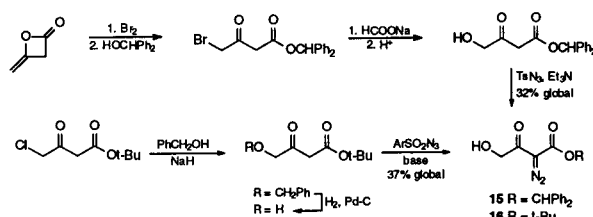
A versatilidade do γ-bromo-α-diazo-β-cetoéster **3** em reações de substituição frente a diferentes nucleófilos tem sido evidenciada, conforme apresentado no Esquema 1¹⁸. Portanto, a preparação do γ-hidroxi-α-diazo-β-ceto éster **17** a partir da reação direta entre **3** e HO⁻ poderia ser, a princípio, uma rota eficiente de obtenção destes interessantes hidróxi diazo ésteres. Entretanto, o tratamento do bromo diazo éster **3** frente à KOH

ou NaOH resultou em total decomposição do material de partida, impedindo a obtenção de **17** por esta via. Este problema foi contornado quando **3** foi submetido à reação com um nucleófilo mais mole, como HCOO⁻ em MeOH/H₂O. Estas condições reacionais levam à formação de um intermediário formilado, subsequentemente hidrolisado *in situ*, fornecendo o hidróxi diazo éster **17** em 86% de rendimento (Esquema 4).



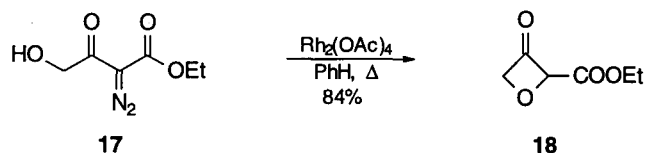
Esquema 4

Apesar de importantes intermediários em síntese, γ-hidroxi-α-diazo-β-cetoésteres ainda são pouco conhecidos. O hidróxi diazo éster derivado **17** é um composto inédito, sendo obtido em um rendimento global de 79% em duas etapas a partir do mercurial diazo éster **2**, conforme apresentado no Esquema 4. Já as preparações dos ésteres difenilmetilico **15** e *tert*-butílico **16** descritas na literatura²⁵⁻²⁶ apresentaram um rendimento global bastante inferior (32-37%), em três etapas a partir dos respectivos γ-halo acetoacetatos (Esquema 5). Dessa forma, a metodologia de preparação de γ-hidroxi-α-diazo-β-ceto ésteres descrita acima parece ser bastante conveniente para ser aplicada na síntese de derivados de penicilina.



Esquema 5

A presença da função hidroxila no diazo éster **17** abre a possibilidade de formação de uma oxetan-3-ona contendo uma função carboxi na posição 2- do anel, a partir de uma reação de inserção intramolecular. De fato, o tratamento de **17** com Rh₂(OAc)₄ forneceu um único produto após 1 hora em refluxo de benzeno, caracterizado como a oxetan-3-ona **18** (84% de rendimento, Esquema 6). A formação do anel de quatro membros **18** foi evidenciada principalmente através da banda de Infra Vermelho em 1835 cm⁻¹, característica de cetonas em anéis tensionados. Ainda, o espectro de RMN¹H apresentou um sistema do tipo ABX para os prótons do fragmento (O=C)₂-CH-O-CH₂-, onde os prótons metilênicos diastereotópicos acoplam a longa distância com o próton metínico do centro estereogênico formado (⁴J = 1,0 e 4,0 Hz).



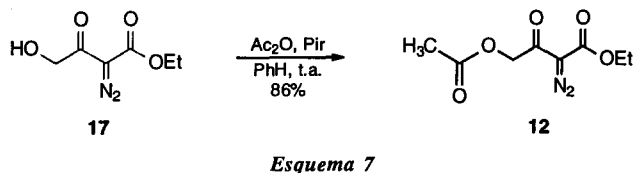
Esquema 6

Este é um resultado importante do ponto de vista sintético, pois oxetan-3-onas contendo grupos funcionais não são conhecidas na literatura. Do ponto de vista mecanístico é interessante

notar que, apesar da formação de anel de quatro membros a partir de reações de ciclização intramolecular não ser um processo termodinamicamente favorável, a inexistência de outros caminhos competitivos permite a obtenção de **18** em alto rendimento. Isso demonstra o grande potencial de reações de inserção de diazo compostos catalisadas por ródio(II).

O composto **18** é estável quando mantido a baixas temperaturas, mas sofre lenta decomposição se deixado à 25°C por alguns dias. Sendo um composto inédito, a reatividade de **18** foi preliminarmente investigada: frente à *p*-TsOH/MeOH ou BuLi/HC≡CPh, apenas produtos de decomposição foram observados.

Compostos polifuncionais derivados de hidróxi diazo ésteres têm sido explorados como intermediários na síntese de produtos naturais. Por exemplo, o acetóxi diazo éster **12** é um intermediário empregado na síntese do fragmento principal do ácido zaragóxico e seus metabólitos, via cicloadição dipolar catalisada por ródio(II)²⁸. A preparação de **12** descrita na literatura envolve uma reação de transferência de diazo sobre o respectivo cetoéster, com rendimentos e detalhes experimentais não divulgados^{5,28}. Um outro método para a obtenção de **12** foi recentemente desenvolvido em nosso laboratório, a partir do tratamento do bromo diazo éster **3** com acetato de sódio em etanol aquoso (96% de rendimento)¹⁸. Uma terceira alternativa na preparação do diazo éster **12** consiste na acetilação do hidróxi diazo éster **17**. De fato, a acetilação de **17** (Ac₂O/piridina) mostrou-se bastante eficiente, fornecendo o diéster esperado **12** em 86% de rendimento (Esquema 7).



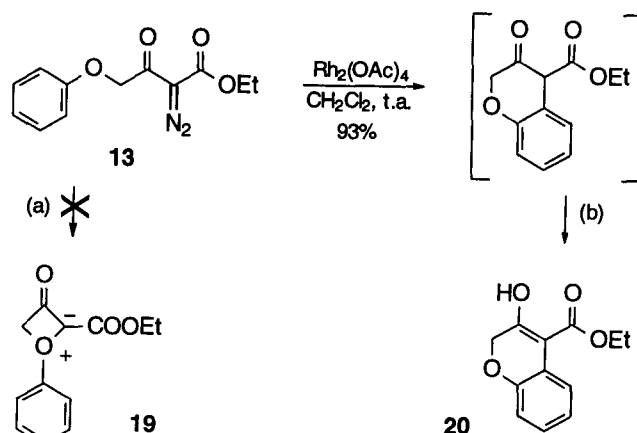
Esquema 7

Preparação de um Derivado de Benzopirano (2H-Cromeno, **20**) a partir do Fenóxi Diazo Éster **11**.

As condições brandas que levaram à formação da oxetan-3-ona **18** a partir do hidróxi diazo éster **17** na presença de quantidades catalíticas de Rh₂(OAc)₄ estimularam estudos sobre um sistema similar, o fenóxi diazo éster **11** (obtido a partir do tratamento do bromo diazo éster **3** com fenóxido de sódio)¹⁸. A princípio, duas rotas diferentes poderiam ser esperadas: (a) formação de um intermediário oxônio cíclico²⁹ **19** seguido de migração de fenila formando um derivado de oxetanona ou (b) reação de inserção intramolecular de C-H fornecendo o 2H-cromeno **20**. O único produto formado foi, de fato, o benzopiranocarboxilato **20**, em ótimo rendimento (93%, Esquema 8).

O centro do tipo ródio-carbenóide formado na decomposição de diazo compostos catalisado por ródio(II) é deficiente de elétrons, e por isso possui interações mais favoráveis com heteroátomos (como oxigênio), do que com carbono¹. Entretanto, no caso apresentado acima a preferência pela inserção de C-H sobre a formação de íon oxônio é relacionada a fatores entrópicos e termodinâmicos, já que a formação de anel de seis membros (como em **20**, caminho b) é geralmente favorecida sobre a formação de anel de quatro membros (em uma estrutura do tipo oxetanona **19**, via caminho a).

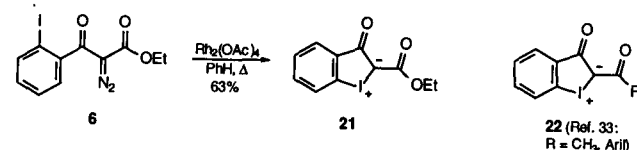
2H-Cromenos como **20** têm sido sintetizados a partir de derivados de ácido (*o*-hidroxifenil)acético e utilizados em subseqüentes transformações para outros heterociclos³⁰. Ainda, **20** e outros benzopiranos apresentam atividade antialérgica e antiinflamatória³¹.



Esquema 8

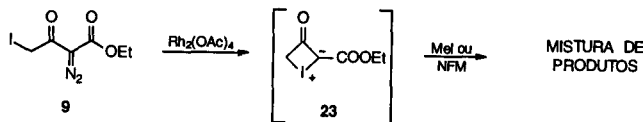
Tentativas de Formação de Ilídeos de Iodônio Cíclicos.

Ilídeos de iodônio hipervalentes têm recebido atenção nos últimos anos, não só pela versatilidade sintética apresentada como também pelo interesse teórico e mecanístico³². Entretanto, poucos exemplos são encontrados onde o ilídeo de iodônio faz parte de um sistema cíclico³³. Dessa forma, quando o (*o*-iodofenil) diazo éster **6**¹⁸ foi deixado na presença de Rh₂(OAc)₄ em refluxo de benzeno, observou-se a formação exclusiva do iodônio **21** em 63% de rendimento (Esquema 9). Iodônios cíclicos como **22**, contendo dois grupos cetônicos já foram relatados anteriormente³³, mas este é o primeiro caso onde obteve-se um iodônio cíclico derivado de um β-cetoéster.



Esquema 9

O iodo diazo éster **9** é um interessante modelo para se verificar a possibilidade de formação de ilídeos de iodônio cíclicos de quatro membros. Dessa forma, quando **9** foi tratado com Rh₂(OAc)₄ à t.a. notou-se um rápido consumo do reagente, formando mistura de produtos que não puderam ser isolados ou caracterizados. Sendo que o possível iodônio **23** pode não ser suficientemente estável para ser isolado, procedeu-se a tentativas de interceptação de **23** utilizando-se N-fenil maleimida (NFM) ou CH₃I. Entretanto, mais uma vez obteve-se mistura de produtos não caracterizados (Esquema 10).



Esquema 10

Ilídeos de iodônio cíclicos de cinco membros devem ser mais estáveis que de quatro membros, e desse modo procurou-se sintetizar o iodo diazo éster **24** para estudos com ródio(II) (Esquema 11). Utilizando-se o hidróxi diazo éster **25**²³ como precursor, dois métodos para a preparação de iodetos de alquila a partir dos álcoois correspondentes foram testados. A utilização de

óleo mineral, lavado previamente com benzeno anidro) em 35 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio a -15°C foi adicionado gota a gota 6,4 mL (50,2 mmol) de acetoacetato de etila em 35 mL de THF anidro. A temperatura da reação foi então elevada até -5°C , seguido de agitação por 45 min e adição lenta de 33,2 mL (53,1 mmol) de uma solução de *n*-butyllítio (1,6 M em hexano). Após 10 min sob agitação, adicionou-se uma solução de 4,5 mL (80,5 mmol) de acetaldeído em 4,0 mL de THF anidro. A mistura foi então aquecida até $0-5^{\circ}\text{C}$ e agitada por mais 2 h. Em seguida, adicionou-se à reação uma solução saturada de NaCl, a mistura foi acidificada com HCl 10%, diluída com CH_2Cl_2 , lavada com H_2O e seca sobre MgSO_4 . Concentração à pressão reduzida seguido por cromatografia *flash* (silica-gel, hexano-éter etílico 2:1) forneceu 4,7 g (54%) de 5-hidroxi-3-oxo-hexanoato de etila³⁶ como um óleo amarelo; IV (filme) 3460, 1740 e 1714 cm^{-1} ; RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,13 (d, 3H, $J = 6,5\text{ Hz}$), 1,20 (t, 3H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 2,31 (m, 2H), 3,0-3,1 (br, 1H), 3,40 (s, 2H), 4,11 (q, 2H, $J = 7,5\text{ Hz}$) e 4,19 (m, 1H); RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,0, 22,5, 49,8, 51,1, 61,4, 63,7, 167,0 e 203,4.

A uma mistura contendo 5,60 g (17,2 mmol) de carbonato de cério³⁷ em 100 mL de THF anidro sob atmosfera de argônio à t.a. foram adicionados 2,99 g (17,2 mmol) do hidróxi éster preparado acima. Após agitar à t.a. por 1 h, uma solução de 3,40 g (17,2 mmol) de *p*-toluenesulfonilazida em 50 mL de THF anidro foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por mais 1 h e foi então adicionada a 100 mL de H_2O . A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi extraída duas vezes com éter etílico e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O e secos sobre MgSO_4 . Concentração à pressão reduzida seguido por cromatografia *flash* (silica-gel, hexano-éter etílico 2:1) forneceu 1,8 g (52%) de 2-diazo-5-hidroxi-3-oxo-hexanoato de etila **25**^{23a} como um óleo amarelo; IV (filme) 3460, 2138, 1716 e 1652 cm^{-1} ; RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,14 (d, 3H, $J = 6,5\text{ Hz}$), 1,24 (t, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 2,81 (dd, 1H, $J = 17,5$ e $9,0\text{ Hz}$), 3,00 (m, 1H), 3,1-3,2 (br, 1H), 4,17 (m, 1H) e 4,21 (q, 2H, $J = 7,0\text{ Hz}$); RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,2, 22,5, 48,3, 61,5, 64,2, 161,1 e 192,7.

A uma solução contendo 0,88 g (3,37 mmol) de trifetilfosfina e 0,23 g (3,38 mmol) de imidazol em 12 mL de CH_2Cl_2 anidro sob atmosfera de argônio e agitação magnética à t.a. foram adicionados de uma só vez 0,86 g (3,39 mmol) de iodo ressublimado. Após 3 min foi adicionada uma solução de 0,45 g (2,25 mmol) do hidróxi diazo éster **25**^{23a} em 4,0 mL de CH_2Cl_2 anidro e a reação foi agitada à t.a. por mais 3 h. Concentração à pressão reduzida seguido por cromatografia *flash* (silica-gel, hexano-éter etílico 2:1) forneceu 0,49 g de um óleo amarelado. RMN^1H e RMN^{13}C indicaram a presença de uma mistura não separável do iodo diazo éster **24** e do vinil diazo éster **8**¹⁸ em uma proporção de **24**:**8** = 2:1; IV (filme) 2140 e 1725 cm^{-1} ; **24**: RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 1,90 (d, 3H, $J = 6,5\text{ Hz}$), 3,23 (dd, 1H, $J = 17,5$ e $6,0\text{ Hz}$), 3,66 (dd, 1H, $J = 17,5$ e $8,0\text{ Hz}$), 4,26 (q, 2H, $J = 7,0\text{ Hz}$) e 4,50 (m, 1H); RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,3, 17,9, 28,8, 52,1, 61,6, 161,0 e 189,4. **8**: RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,32 (t, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 1,92 (dd, 3H, $J = 6,5$ e $1,5\text{ Hz}$), 4,28 (q, 2H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 7,04 (dq, 1H, $J = 15,5$ e $6,5\text{ Hz}$) e 7,18 (dq, 1H, $J = 15,5$ e $1,5\text{ Hz}$); RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,3, 18,3, 61,4, 126,6, 143,2, 161,2 e 185,5.

5-Metoxi-3-oxo-2,3-diidro-furano-2-carboxilato de Etila (26). A uma solução contendo 0,10 g (0,47 mmol) do composto tricarbonilado **7**¹⁸ em 3,5 mL de CH_2Cl_2 anidro sob atmosfera de argônio à t.a. foi adicionado uma quantidade catalítica de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Após 20 h a mistura foi concentrada e o resíduo filtrado em um plug de sílica-gel (hexano-éter etílico 1:1). 5-Metoxi-3-oxo-2,3-diidro-furano-2-carboxilato de etila (**27**) foi isolado como um óleo incolor (61 mg, 70 % de rendimento). Cristalização a partir de éter etílico-éter de petróleo rendeu cristais sem cor; p.f. $78-80^{\circ}\text{C}$; IV (filme) 1750, 1715 e 1592

cm^{-1} ; RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,32 (t, 3H, $J = 7,0\text{ Hz}$), 4,05 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,79 (s, 1H) e 5,09 (s, 1H); RMN^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14,1, 58,8, 62,7, 78,9, 82,9, 163,2, 186,7 e 191,0; HRMS para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5$ (MH^+): 187,0606. Exp.: 187,0615.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o National Institutes of Health (NIH-USA; CA-26751) e o National Science Foundation (NSF-USA) pelo auxílio financeiro, ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil) pela bolsa de Pós-Doutoramento para MMS (1995-1996) e ao Prof. Silvio D. Cunha pelas sugestões relevantes.

REFERÊNCIAS

1. Padwa, A.; Weingarten, M. D.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223.
2. Padwa, A.; Hornbuckle, S. F.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263.
3. Doyle, M. P.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
4. Moody, C. J.; Miller, D. J.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10811.
5. McKerver, M. A.; Ye, T.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
6. Regitz, M.; *Synthesis* **1972**, 351.
7. Regitz, M.; Fink, J. *Synthesis* **1985**, 569.
8. Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610.
9. Kruglaya, O. A.; Vyazankin, N. S.; *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 357.
10. Schöllkopf, U.; Rieber, N.; *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 488.
11. Schöllkopf, U.; Frasnelli, H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 301.
12. Schöllkopf, U.; Frasnelli, H.; Meyer, R.; Beckhaus, H.; Bânhidai, B.; *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1767.
13. Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144.
14. (a) Moody, C. J.; Taylor, R. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1989**, *4*, 721. (b) Moody, C. J.; Taylor, R. J.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6501.
15. (a) Larock, R. C.; *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer-Verlag; Berlin; 1965. (b) Larock, R. C.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1713.
16. Büchner, E.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 215.
17. (a) Yates, P.; Garneau, F. X.; Lokensgard, J. P.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1979. (b) Gunning, H. E.; Strausz, O. P.; Dominh, T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5237. (c) Lorberth, J.; *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 303.
18. Padwa, A.; Sá, M. M.; Weingarten, M. D.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371.
19. (a) Gololobov, Yu. G.; Kasukhin, L. F.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353. (b) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297. (c) Molina, P.; Vilaplana, M. J.; *Synthesis* **1994**, 1197.
20. Sá, M. M.; *20ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)* 1997, Poços de Caldas, MG (Poster QO-120).
21. Rapoport, H.; Feldman, P. L.; Moyer, M. P.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223.
22. (a) Karady, S.; Amato, J. S.; Reamer, R. A.; Weinstock, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8277. (b) Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837.
23. (a) Padwa, A.; Sá, M. M.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1999**, *10*, 231. (b) Padwa, A.; Sá, M. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087.
24. (a) Winstein, S.; Gagneux, A.; Young, W. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956. (b) Heasley, V. L.; Van Der Werf, C. A.; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3534. (c) leNoble, W. J.; *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2451. (d) Murahashi, S.-I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292. (e) Hung, R. R.; Straub, J. A.;

- Whitesides, G. M.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849. (f) Öhler, E.; Kotzinger, S.; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 269. (g) Panek, J. S.; Yang, M.; Muler, I.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4063. (h) Hoffman, R. V.; Severns, B. S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5567.
25. Yamamoto, S.; Nagata, W.; Itani, H.; Takahashi, H.; Tsuji, T.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4545.
26. Häbich, D.; Hartwig, W.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3667.
27. Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.
28. Koyama, H.; Ball, R. G.; Berger, G. D.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9185.
29. (a) Pirrung, M. C.; Brown, W. L.; Rege, S.; Laughton, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8561. (b) Pirrung, M. C.; Werner, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060. (c) Johnson, C. R.; Roskamp, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6062.
30. (a) Padwa, A.; Au, A.; Lee, G. A.; Owens, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3555. (b) Peet, N. P.; Sunder, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1123.
31. Toshihide, K.; Kazunari, N.; Fumitaka, I.; Nakane, M.; *Eur. Pat. Appl. EP 439,265* (Chem. Abstr. 115: 183282d).
32. Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; *Synthesis* **1990**, 431.
33. (a) Yang, R.-Y.; Dai, L.-X.; Chen, C.-G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1487. (b) Yang, R.-Y.; Dai, L.-X.; *Mendeleev Commun.* **1993**, 82.
34. Jung, M. E.; Ornstein, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *31*, 2659.
35. Lange, G. L.; Gottardo, C.; *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 1473.
36. Taylor, E. C.; LaMattina, J. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1200.
37. Lee, J. C.; Yuk, J. Y.; *Synthetic Commun.* **1995**, *25*, 1511.