

**Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos****2-Diazoacetoacetato de Etila (CAS No. 2009-97-4)**

Lima, F. A.\*

*Rev. Virtual Quim.*, 2016, 8 (6), 2123-2137. Data de publicação na Web: 19 de dezembro de 2016<http://rvq.s bq.org.br>**Ethyl 2-diazoacetoacetate (CAS No. 2009-97-4)**

**Abstract:** This paper shows a brief abstract of the synthesis and applications of ethyl 2-diazoacetoacetate. This compound is considered an important reactant used as a synthetic precursor on various chemical transformations. The general method for their synthesis involves the direct diazo transfer reaction using different diazo group transfer reagent and basic conditions.

**Keywords:** Ethyl 2-diazoacetoacetate; synthesis; applications.

**Resumo**

Este trabalho faz um breve resumo das sínteses e aplicações do 2-diazoacetoacetato de etila. Este composto é considerado um importante reagente utilizado como precursor sintético em diversas transformações químicas. O método geral para a sua preparação envolve a reação de transferência direta do grupo diazo, utilizando diferentes tipos de reagentes de diazotação sob condições básicas.

**Palavras-chave:** 2-diazoacetoacetato de etila; síntese; aplicações.

\* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/n<sup>o</sup>, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

✉ [fernanda\\_lima@id.uff.br](mailto:fernanda_lima@id.uff.br)

DOI: [10.21577/1984-6835.20160141](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160141)

## 2-Diazoacetato de Etila (CAS No. 2009-97-4)

Fernanda Alves Lima\*

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/nº, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

\* [fernanda\\_lima@id.uff.br](mailto:fernanda_lima@id.uff.br)

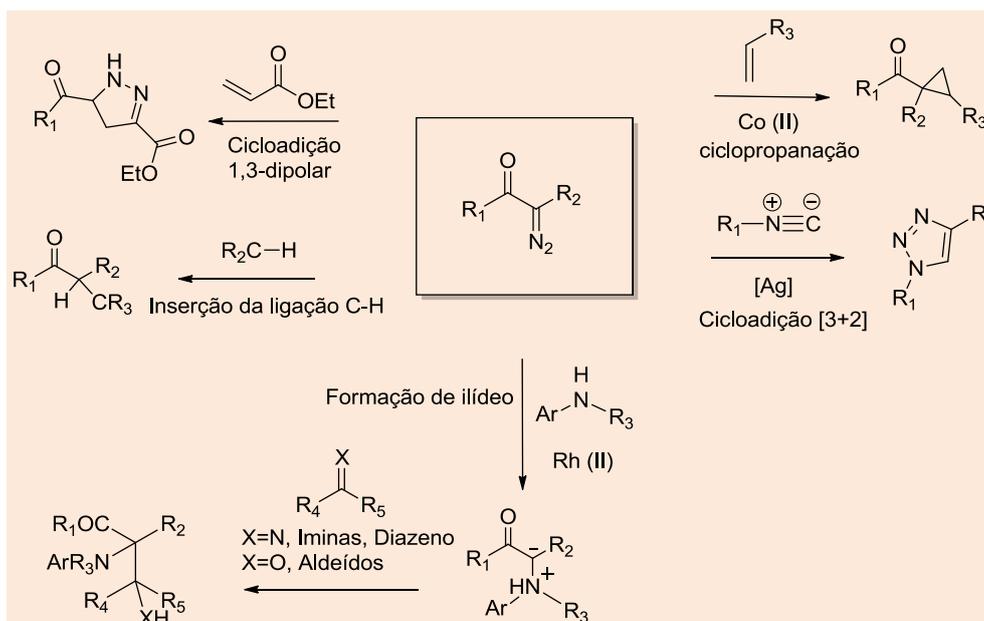
*Recebido em 1 de julho de 2016. Aceito para publicação em 16 de dezembro de 2016*

1. Histórico e Síntese
2. Aplicações do 2-diazoacetato de etila em síntese orgânica
3. Conclusão

### 1. Histórico e Síntese

Substâncias orgânicas contendo o grupo diazo vêm sendo transformadas ao longo dos últimos anos em inúmeros compostos químicos distintos via reações de transferência direta do grupo diazo em enaminas apropriadamente substituídas,<sup>1,2</sup> ciclopropanação,<sup>3-5</sup> formação de ílideos<sup>6-8</sup>, inserção de ligação X-H (X= C, O, N, S),<sup>9</sup> cicloadição 1,3-dipolar<sup>10-11</sup>, cicloadição [3+2],<sup>12,13</sup> dentre outras<sup>14,15</sup> (Figura 1).

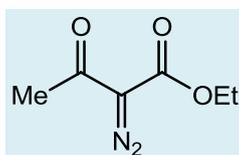
Atualmente existe uma variedade de metodologias para a preparação de diazocompostos, destacando-se entre elas, as reações de: clivagem alcalina de *N*-alquil-*N*-nitroso derivados de sulfonamidas, carboxamidas, ureias e uretanas;<sup>15</sup> diazotização de aminas alifáticas primárias;<sup>16,17</sup> desidrogenação de hidrazonas;<sup>18</sup> tratamento básico de sulfonilhidrazonas<sup>19</sup> e de transferência direta e indireta do grupo diazo para compostos carbonilados.<sup>20,21</sup>



**Figura 1.** Aplicações sintéticas de compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos

Em especial, o 2-diazoacetato de etila, um óleo de coloração amarela e de densidade 1,131 g/mL (25 °C) (Figura 2), vem sendo largamente utilizado como precursor

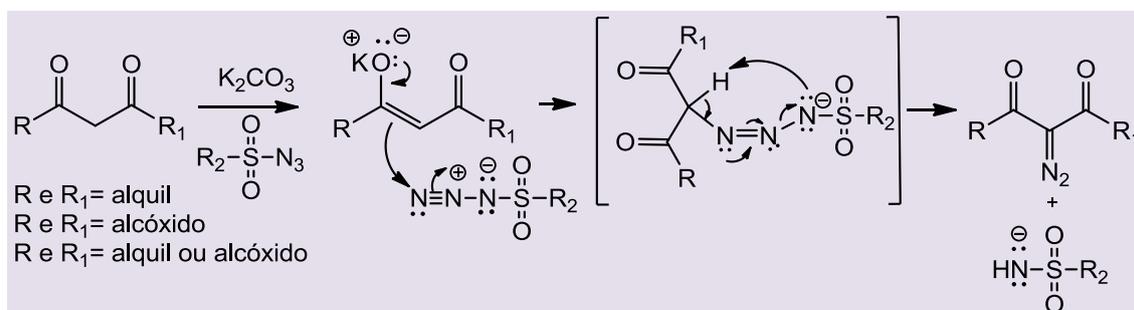
sintético em diversas transformações químicas e está entre os reagentes mais estáveis que contém o grupamento diazo.<sup>15</sup>



**Figura 2.** Estrutura do 2-diazoacetato de etila

O método geral para a sua preparação envolve a reação de transferência direta do grupo diazo para a posição  $\alpha$ -metilênica do acetoacetato de etila, na presença de uma

base orgânica, como a trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), ou inorgânica, como o carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) (Esquema 1).<sup>22</sup>

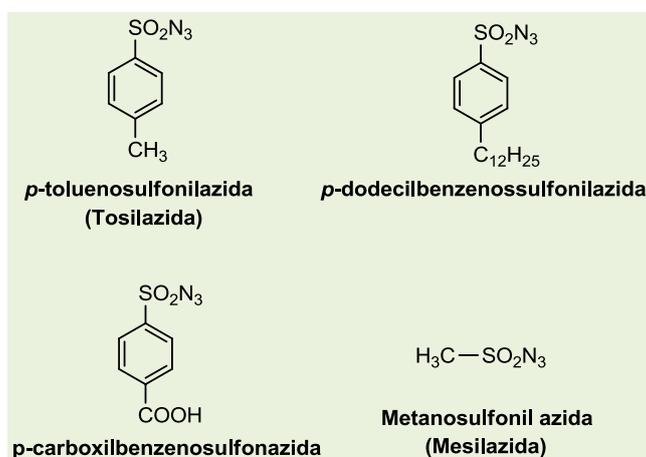


**Esquema 1.** Reação de transferência direta de diazo com sulfonilazidas como reagente de diazotação

Nesta reação ocorre, inicialmente, a remoção do próton  $\alpha$ -carbonílico por uma base e, em seguida, há a transferência do grupo diazo pelos chamados reagentes de transferência de diazo ou de diazotação, como as sulfonilazidas, para a posição  $\alpha$ -metilênica da base conjugada do composto dicarbonilado. Após a liberação do ânion do grupamento sulfonamida há então a formação do composto 2-diazo-1,3-

dicarbonilado.

Cabe destacar que os reagentes sulfonilazidas devem ser manipulados com cuidado, uma vez que espécies reativas como os sulfonilnitrenos podem ser formadas por decomposição térmica dos mesmos.<sup>22,23</sup> Na Figura 3 a seguir estão apresentados alguns exemplos de sulfonilazidas comumente usadas em reações de transferência direta do grupo diazo.



**Figura 3.** Reagentes de transferência de diazo

Por ser facilmente acessível, de fácil preparação e possuir alta eficiência em pequena escala, a *p*-toluenossulfonil azida (tosilazida) é o reagente empregado mais frequentemente. Entretanto, a sua utilização em reações de diazotação é limitada devido a vários fatores, tais como: i) difícil separação do composto  $\alpha$ -diazocarbonílico do subproduto sulfonamida por métodos cromatográficos convencionais; ii) potencial perigo de decomposição devido à combinação de fatores como alta sensibilidade ao impacto, alto calor de decomposição e baixa temperatura de ignição, sendo assim, explosivo sob várias condições reacionais.<sup>23</sup>

A *p*-dodecilbenzenossulfonilazida tem como vantagens o baixo calor de decomposição e a insensibilidade a altos impactos. Além disso, o subproduto da reação, a *p*-dodecilbenzenossulfonamida, não

é sólido, facilitando a purificação dos produtos, no caso de síntese de diazocetonas sólidas.<sup>23</sup>

A *p*-carboxilbenzenossulfonazida possui temperatura de ignição elevada e a presença do grupamento carboxílico facilita o isolamento de substâncias neutras. Entretanto, este reagente de transferência de diazo possui preço elevado e nas reações em que o mesmo é empregado necessita-se de dois equivalentes de base para cada equivalente de substrato, o que não é ideal para substâncias sensíveis à bases.<sup>23</sup>

A mesilazida tem como vantagens o baixo custo de preparação e a grande facilidade com que, tanto a mesilazida usada em excesso, quanto o subproduto da reação, a sulfonamida, podem ser removidos da mistura reacional através de extração ácido-base como, por exemplo, empregando-se solução aquosa de NaOH 10%.<sup>23</sup>

O uso de argilas em substituição a bases orgânicas e inorgânicas foi relatado por Ferreira e colaboradores<sup>24</sup>, conforme Esquema 2 a seguir. Este protocolo permitiu que o 2-diazoacetoacetato de etila fosse sintetizado com bom rendimento,

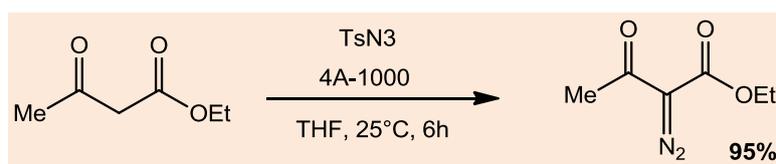
empregando-se argilas como suporte sólido para promover a reação sob condições heterogêneas. A fácil recuperação e reutilização do material de origem mineral tornam o método prático e de baixo custo.



**Esquema 2.** Reação de transferência de diazo com o uso de argilas

Recentemente, Dutra e colaboradores<sup>25</sup> ampliaram a metodologia de transferência do grupo diazo, com o uso de peneira molecular,

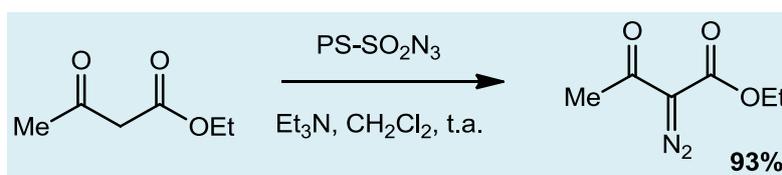
obtendo o 2-diazoacetoacetato de etila com alto rendimento (Esquema 3).



**Esquema 3.** Reação de transferência de diazo promovida por peneira molecular

A síntese do 2-diazoacetoacetato de etila empregando-se o reagente de transferência de diazo suportado em poliestireno, além de fornecer melhores condições de segurança

de trabalho, permite que este produto seja isolado facilmente na sua forma pura<sup>26</sup> (Esquema 4).

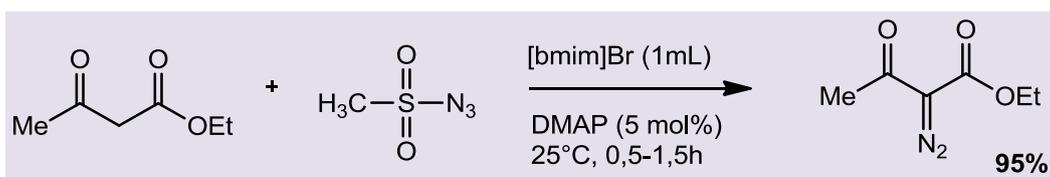


**Esquema 4.** Reação de transferência de diazo utilizando-se benzenossulfonil azida suportada em poliestireno

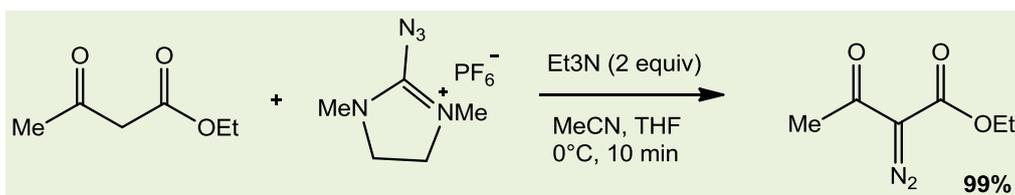
A reação de diazotação do acetoacetato de etila com mesilazida na presença de líquidos iônicos, como [bmim][Br], levou à obtenção do 2-diazoacetoacetato de etila com alto rendimento<sup>27</sup> (Esquema 5).

A síntese do 2-diazoacetoacetato de etila baseada na utilização de sais de 2-azido-1,3-dimetilimidazólio em substituição às

sulfonilazidas comumente utilizadas foi proposta por M. Kitamura e colaboradores<sup>28</sup> (Esquema 6). Neste tipo de reação o composto 2-diazo-1,3-dicarbonílico é obtido em bom rendimento e seu isolamento é facilitado devido à alta solubilidade dos subprodutos em água.



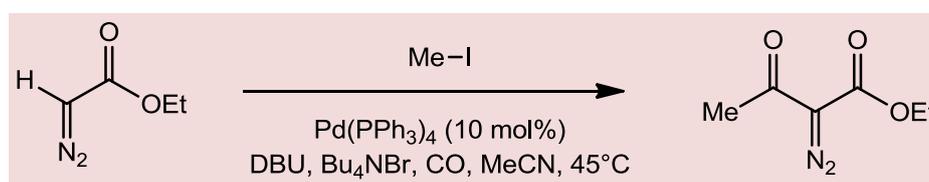
**Esquema 5.** Reação de transferência de diazo catalisada por líquido iônico



**Esquema 6.** Reação de transferência de diazo promovida por sal orgânico

O método de acoplamento C-C catalisado por metais de transição também tem sido empregado para a funcionalização de diazocompostos. Um exemplo desta metodologia leva à síntese do 2-

diazoacetato de etila via acoplamento cruzado do diazoacetato de etila com iodeto de metila catalisado por sal de paládio, na presença de monóxido de carbono<sup>29,30</sup> (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reação de funcionalização do diazoacetato de etila via acoplamento cruzado

A seguir estão mostrados alguns exemplos de aplicações em síntese orgânica do 2-diazoacetato de etila.

## 2. Aplicações do 2-diazoacetato de etila em síntese orgânica

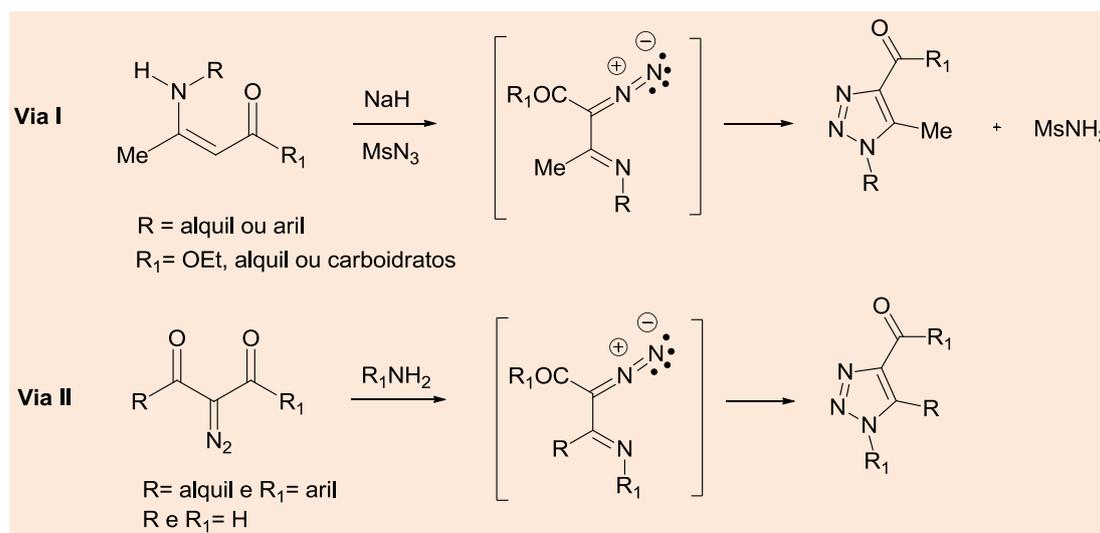
1,2,3-Triazóis representam uma classe de compostos azólicos que exibem diferenciadas atividades biológicas, destacando-se entre elas antitumoral,<sup>31-33</sup> antiviral,<sup>34-36</sup> antimicrobiana,<sup>37</sup> antifúngica,<sup>38</sup> tuberculostática.<sup>39</sup> Um dos métodos gerais para a construção de anéis 1,2,3-triazólicos

substituídos é a 1,5-eletrociclicização intramolecular de compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos- $\beta$ -substituídos.<sup>40-42</sup> Este método, também conhecido como eletrociclicização do tipo [2N + 1N], consiste em combinar um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui apenas um átomo de nitrogênio, podendo se seguir duas vias distintas: a partir de cetonas ou ésteres  $\beta$ -amino- $\alpha,\beta$ -insaturados, faz-se a reação de transferência de diazo (Via I) ou a partir de um composto  $\alpha$ -diazocarbonílico, forma-se, por sua reação com aminas, o intermediário  $\alpha$ -diazoinimo (Via II). Nas duas vias, o intermediário  $\alpha$ -diazoinimo-carbonílico cicliza formando, então, os derivados de 1,2,3-triazóis (Esquema 8). Uma vantagem da Via II é a formação de apenas

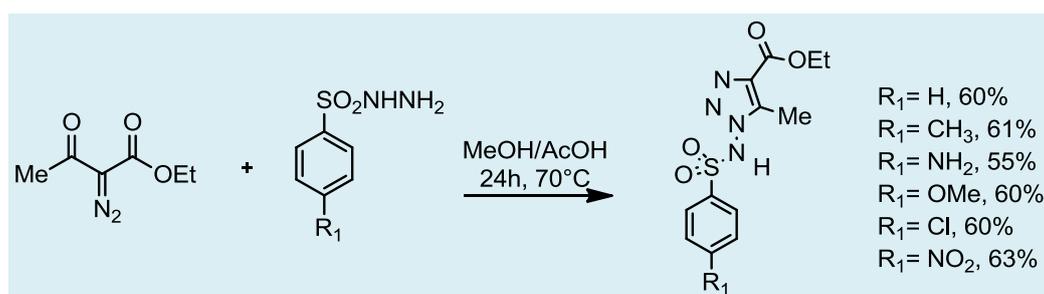
um regioisômero, uma vez que a reação de condensação é dirigida para o grupo formil ou ceto, que são mais eletrofílicos do que um grupo acil.<sup>43</sup>

Esta metodologia da construção de 1,2,3-triazóis a partir de um composto  $\alpha$ -diazocarbonílico foi aplicada para a preparação de vários triazóis biologicamente ativos. Cunha e colaboradores<sup>44</sup> relataram a

síntese de uma série congênere de 1-aryl-substituídas-sulfonilamino-5-metil-1*H*-[1,2,3]-triazóis, explorando a reação de 1,5-eletrociclização entre o 2-diazoacetato de etila e diferentes sulfonilidrazidas (Esquema 9). Estas substâncias foram capazes de neutralizar a propriedade hemolítica do veneno da cobra *Lachesis muta*, sendo o derivado clorado o composto mais potente desta família de 1,2,3-triazóis.



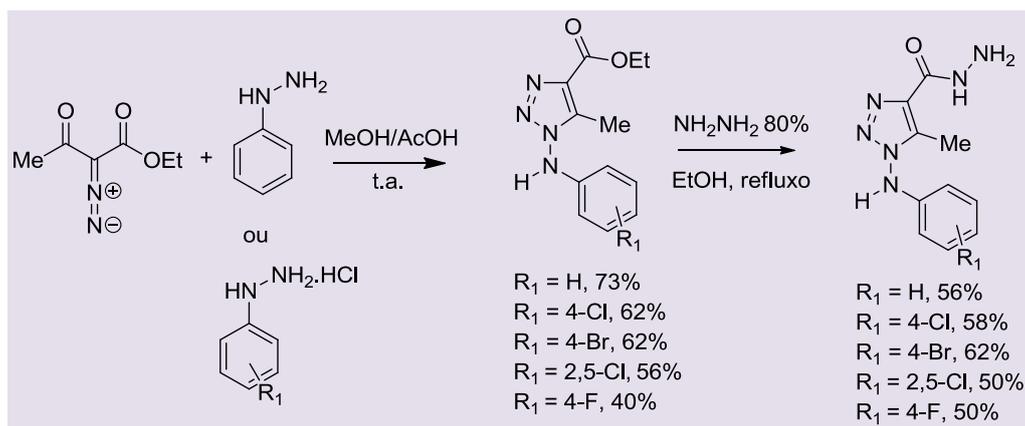
**Esquema 8.** Método para a síntese de 1,2,3-triazóis via intermediários  $\alpha$ -diazoimininas



**Esquema 9.** Reação de 1,5-eletrociclização entre o 2-diazo acetato de etila e diferentes sulfonilidrazidas

Ainda empregando-se a mesma metodologia, Cunha e colaboradores<sup>45</sup> propuseram a reação do 2-diazoacetato de etila com fenilidrazina ou cloridratos de fenilidrazina adequadamente substituídos, levando à formação de *N*-amino-1,2,3-triazóis com bons rendimentos (Esquema 10). Estas

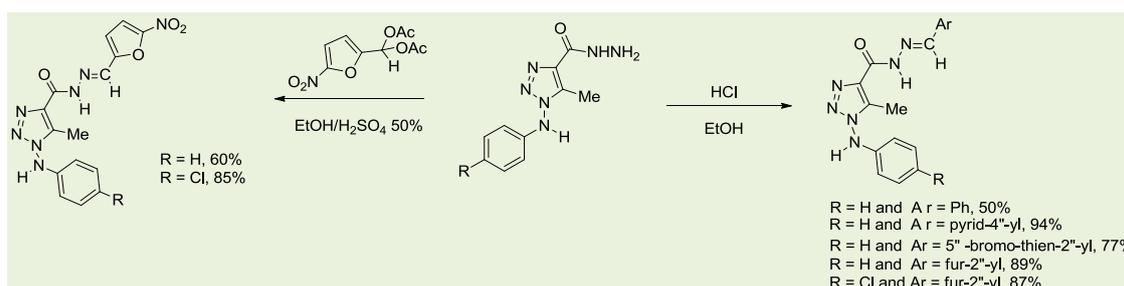
substâncias e os derivados acilidrazidas formados reagindo-se os 4-carboxi-triazóis correspondentes com solução aquosa de hidrazina, apresentaram atividade antiviral quando avaliados frente à replicação do vírus Cantagalo.



**Esquema 10.** Síntese de *N*-aminotriazóis e acilidrazidas via 2-diazoacetato de etila

Os análogos de acilidrazidas foram utilizados como intermediários para a obtenção de uma série de *N*-Acilidrazonas bioativas (NAH) (Esquema 11), as quais foram testadas quanto ao seu perfil *in vitro* contra a

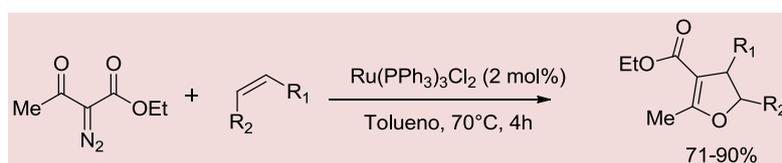
agregação de plaquetas humanas, utilizando o ácido araquidônico, a adrenalina e o ADP como agonistas. Estas substâncias apresentaram atividade antiplaquetária significativa.<sup>46</sup>



**Esquema 11.** Síntese de acilidrazonas triazólicas bioativas

Xia e colaboradores<sup>47</sup> descreveram a síntese em um único pote de diidrofuranos tri-substituídos via reação de cicloadição

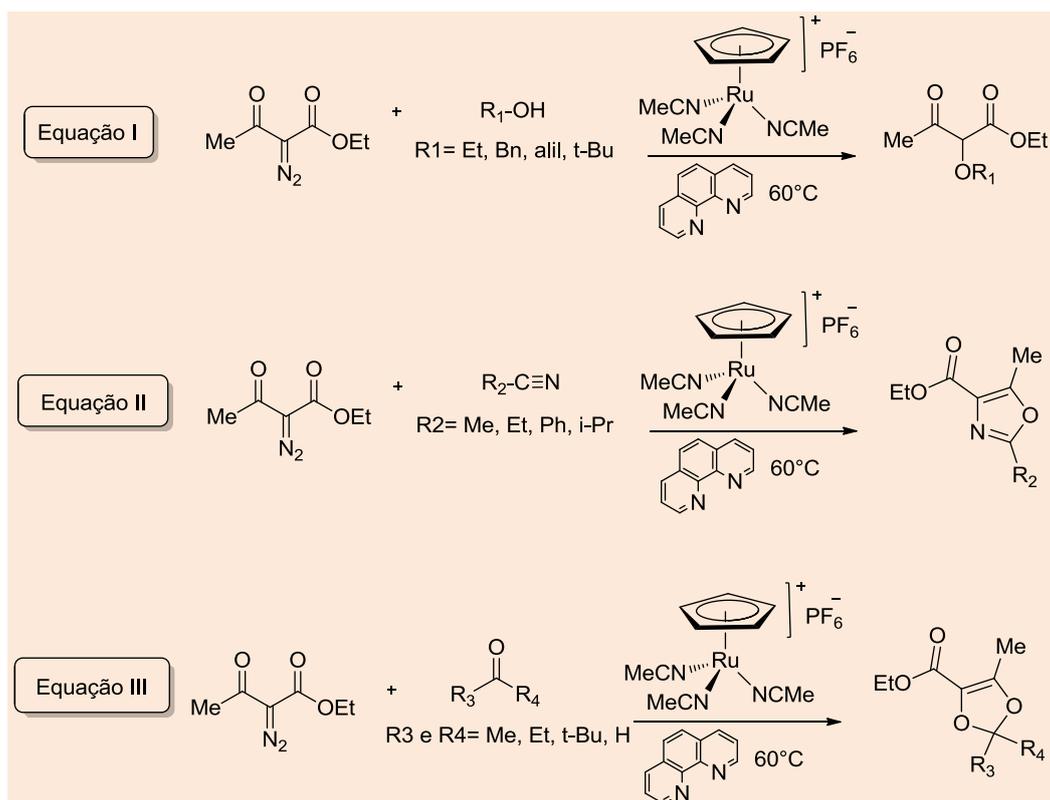
[3+2], catalisada por complexo de Ru (II), entre o 2-diazoacetato de etila e diferentes olefinas (Esquema 12).



**Esquema 12.** Síntese de diidrofuranos a partir do 2-diazoacetato de etila via cicloadição [3+2]

As reações de inserção do grupo OH (Equação I, Esquema 13) e de condensação (Equações II e III, Esquema 13) entre o 2-diazoacetato de etila e diferentes

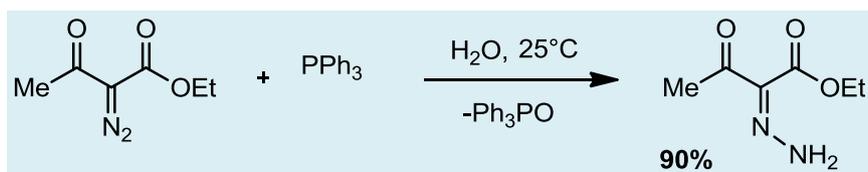
álcoois, nitrilas, aldeído e cetonas, catalisadas por complexos de Ru (II), levaram ao desenvolvimento de compostos de diferentes classes funcionais.<sup>48</sup>



**Esquema 13.** Síntese de diversos compostos a partir do 2-diazoacetato de etila

Em estudos de reações de compostos diazodicarbonilados, Muthusamy e colaboradores<sup>49</sup> realizaram a reação do 2-diazoacetato de etila com trifetilfosfina

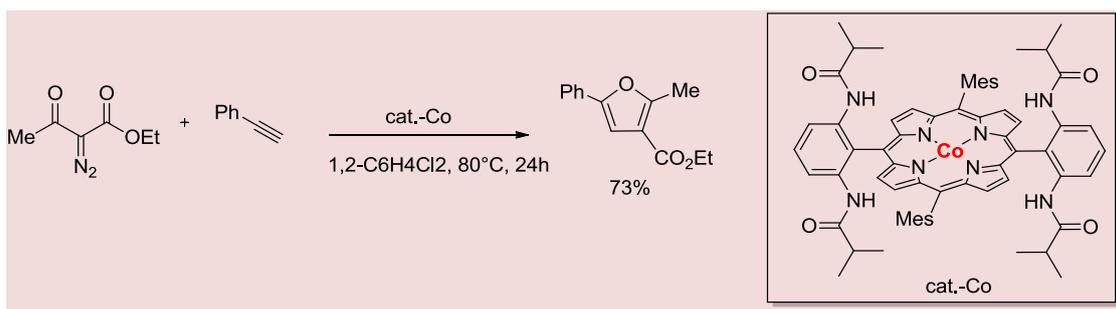
em meio aquoso obtendo o derivado hidrazônico com alto rendimento (Esquema 14).



**Esquema 14.** Síntese de hidrazona a partir do 2-diazoacetato de etila

A síntese regioselectiva de derivados furânicos tri-substituídos via ciclização radicalar intermolecular, catalisada por Cobalto, foi desenvolvida por Cui e

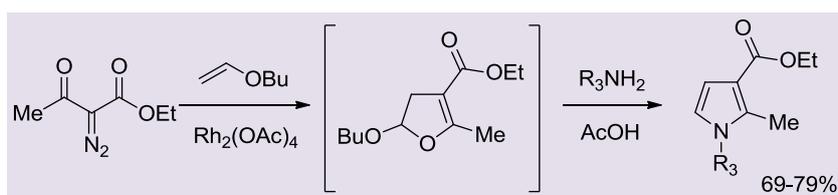
colaboradores<sup>50</sup>. Reagindo fenilacetileno com 2-diazoacetato de etila obtiveram o derivado furânico correspondente com 73% de rendimento (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntese de furano tri-substituído a partir do 2-diazoacetato de etila, catalisada por cobalto

Ferreira e colaboradores<sup>51</sup> relataram a decomposição catalisada por tetraacetato de di-ródio do 2-diazoacetato de etila na presença de éter butil vinílico para a síntese do intermediário acetato de 5-butoxi-2-metil-4,5-diidrofurano-3-carboxilato de etila. A

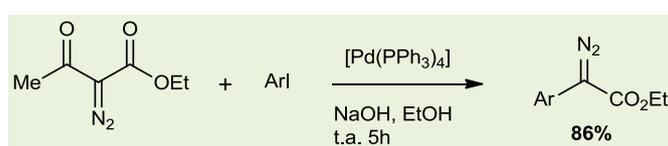
reação deste intermediário, com excesso de amina primária na presença de ácido acético glacial, proporcionou a síntese do 4-acil-2-metil-1*H*-pirrol correspondente, em um único pote (Esquema 16).



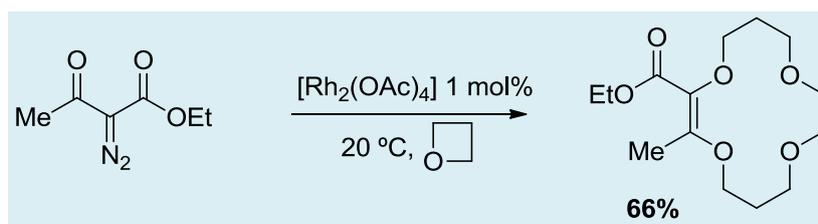
**Esquema 16.** Síntese de pirrol a partir da decomposição do 2-diazoacetato de etila catalisada por ródio

Ye *et al.*<sup>52</sup> relataram o acoplamento cruzado entre diferentes iodetos aromáticos e 2-diazoacetato de etila, catalisado por paládio, para a obtenção dos arildiazoacetatos com bons rendimentos (Esquema 17).

A reação de condensação do oxetano com 2-diazoacetato de etila, catalisada por ródio (II), forneceu exclusivamente um tipo raro de macrociclopoliéter funcionalizado de 15 membros<sup>53</sup> (Esquema 18).



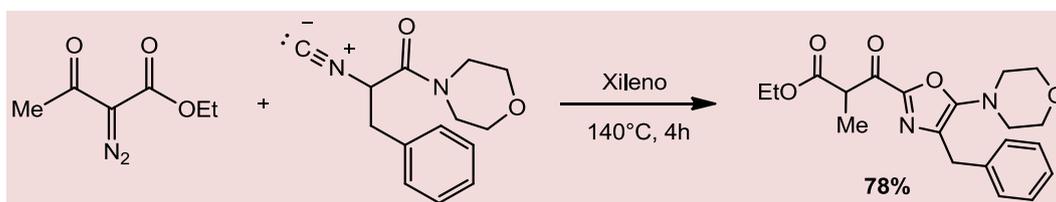
**Esquema 17.** Síntese de arildiazoacetatos a partir da reação de 2-diazoacetato de etila com iodetos aromáticos, catalisada por paládio



**Esquema 18.** Síntese de um macrociclopoliéter funcionalizado de 15 membros a partir do 2-diazoacetoacetato de etila

O 2-diazoacetoacetato de etila quando submetido à reação com a  $\alpha$ -isocianoacetamida, discriminada no Esquema 19, forneceu o amino oxazoltrissubstituído com bom rendimento.<sup>54</sup> Em termos de economia atômica, esta síntese permite uma

maximização da incorporação dos átomos presentes nas matérias-primas, tendo em vista que apenas uma molécula de nitrogênio é liberada durante toda a transformação química (Esquema 19).



**Esquema 19.** Síntese de amino oxazol trissubstituído a partir do 2-diazoacetoacetato de etila

### 3. Conclusão

Compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos tem atraído a atenção dos químicos orgânicos devido a sua alta versatilidade sintética. O 2-diazoacetoacetato de etila é um dos representantes mais estáveis desta classe e possui extensa aplicabilidade, participando como precursor na síntese de moléculas com diferentes propostas, dentre elas heterociclos com atividades biológicas e macrociclos funcionalizados.

Nessa revisão foram expostas metodologias atuais para a preparação do 2-diazoacetoacetato de etila, utilizando diferentes reagentes de diazotação e meios reacionais, como também reações envolvendo este importante precursor na síntese de compostos de diversas classes funcionais, com destaque para a síntese de heterociclos.

### Agradecimentos

Às agências CAPES e CNPq pelo suporte financeiro.

### Referências Bibliográficas

- Romeiro, G. A.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. A New and Efficient Procedure for Preparing 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 5103. [CrossRef]
- da Silva, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. I. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; de Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Abreu, P. A.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 373. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>3</sup> Kissane, M.; Maguire, A. R. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of acrylamides. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 845. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>4</sup> Dzik, W. I.; Xu, X.; Zhang, P.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. Carbene Radicals' in Coll (por)-Catalyzed Olefin Cyclopropanation. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10891. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>5</sup> Cui, X.; Xu, X.; Lu, H.; Zhu, S.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. Enantioselective Cyclopropanation of Alkynes with Acceptor/Acceptor-Substituted Diazo Reagents via Co(II)-Based Metalloradical Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 3304. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>6</sup> Muthusamy, S.; Srinivasan, P. PPh<sub>3</sub>-mediated reactions of diazoimides in water: a facile synthesis of fused triazine derivatives. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1331. [CrossRef]
- <sup>7</sup> Medvedev, J. J.; Nikolaev, V. A. Recent advances in the chemistry of Rh carbenoids: multicomponent reactions of diazocarbonyl compounds. *Russian Chemical Reviews* **2015**, *84*, 737. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Li, Z.; Parr, B. T.; Davies, H. M. L. Highly Stereoselective C–C Bond Formation by Rhodium-Catalyzed Tandem Ylide Formation/[2,3]-Sigmatropic Rearrangement between Donor/Acceptor Carbenoid and Chiral Allylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 10942. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Austeri, M.; Rix, D.; Zeghida, W.; Lacour, J. CpRu-Catalyzed O–H Insertion and Condensation Reactions of  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds. *Organic Letters* **2011**, *13*, 1394. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>10</sup> Aronoff, M. R.; Gold, B.; Raines, R. T. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Diazo Compounds in the Presence of Azides. *Organic Letters* **2016**, *18*, 1538. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>11</sup> Liu, Y.; Wang, Z.; Shi, J.; Chen, B.; Zhao, Z.; Chen, Z. NHC-Ag(I)-Catalyzed Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition To Provide Polysubstituted Dihydro- /Tetrahydrofurans. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 12733. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>12</sup> Xia, L.; Lee, Y. R. Efficient One-Pot Synthesis of Multi-Substituted Dihydrofurans by Ruthenium(II)-Catalyzed [3+2] cycloaddition of Cyclic or Acyclic Diazodicarbonyl Compounds with Olefins. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2013**, *355*, 2361. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Chiara, J. L.; Suárez, J. R. Synthesis of  $\alpha$ -Diazo Carbonyl Compounds with the Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent nonafluorobutanesulfonyl Azide. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2011**, *353*, 575. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Padwa, A.; Sá, M. M. Reações de inserção intramolecular de diazo compostos polifuncionais catalisadas por ródio(II): síntese de oxetan-3-ona-2-carboxilato e outros heterociclos funcionalizados. *Química Nova* **1999**, *22*, 815. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Compostos  $\alpha$ -diazo carbonílicos: uma estratégia atraente para a síntese orgânica. *Química Nova* **2001**, *24*, 540. [CrossRef]
- <sup>16</sup> Schroen, M.; Brase, S. Polymer-Bound Diazonium Salts For the Synthesis of Diazoacetic Esters. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12186. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Dutra, L. G.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.
- <sup>18</sup> Javed, M. I.; Brewer, M. Diazo Preparation via Dehydrogenation of Hydrazones with "Activated" DMSO. *Organic Letters* **2007**, *9*, 1789. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>19</sup> Khalili, G. A Novel Synthesis of Arylsulfonyl Hydrazine Derivatives Via the Reaction of Arylsulfonyl Hydrazone Salts and Hydrazonoyl Chlorides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2014**, *189*, 1882. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Maas, G. New Syntheses of Diazo Compounds. *Angewandte Chemie*

- International Edition* **2009**, *48*, 8186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> Dutra, L. G.; Saibert, S.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. Diazo transfer reaction to 1,3-dicarbonyl compounds with sulfonylazides catalyzed by molecular sieves. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *386*, 35. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Dias, F. R. F. Ethyl 2-Diazoacetoacetate. *Synlett* **2013**, *24*, 397. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Cunha, A. C.; *Tese de doutorado*, Universidade Federal Fluminense, 1999.
- <sup>24</sup> Rianelli, R. S.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. Mild Diazo Transfer Reaction Catalyzed by Modified Clays. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 951. [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Dutra, L. G.; Saibert, S.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. Diazo transfer reaction to 1,3-dicarbonyl compounds with sulfonylazides catalyzed by molecular sieves. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *386*, 35. [[CrossRef](#)]
- <sup>26</sup> Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. Polystyrene-Supported Benzenesulfonyl Azide: A Diazo Transfer Reagent That Is Both Efficient and Safe. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 2509. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Ramachary, D. B.; Narayana, V. V.; Ramakumar, K. Direct ionic liquid promoted organocatalyzed diazo-transfer reactions: diversity-oriented synthesis of diazo-compounds. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2704. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Kitamura, M.; Tashiro, N.; Miyagawa, S.; Okauchi, T. 2-Azido-1,3-dimethylimidazolium Salts: Efficient Diazo-Transfer Reagents for 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Synthesis* **2011**, *7*, 1037. [[CrossRef](#)]
- <sup>29</sup> Peng, C.; Cheng, J.; Wang, J. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl or Vinyl Iodides with Ethyl Diazoacetate. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *129*, 8708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Ye, F.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. Synthesis of Aryldiazoacetates through Palladium(0)-Catalyzed Deacylative Cross-Coupling of Aryl Iodides with Acyldiazoacetates. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 11625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G. F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. 4-Aryl-1,2,3-triazole: A novel template for a reversible methionine aminopeptidase inhibitor. *Journal Of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 5644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>32</sup> Cheng, Z.; Li, W.; He, F.; Zhou, J.; Zhu, X. Synthesis and biological evaluation of 4-aryl-5-cyano-2H-1,2,3-triazoles as inhibitor of HER2 tyrosinekinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 1533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>33</sup> Guo, L.; Li, Z.; Wang, H.; Ye, C.; Zhang, D. Carboxyamido-triazole inhibits proliferation of human breast cancer cells via G(2)/M cell cycle arrest and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* **2006**, *538*, 15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Telekar, R. R.; Wightman, R. H. Synthesis of some pyrrolo[2,3-d]pyrimidine and 1,2,3-triazole isonucleosides. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831. [[CrossRef](#)]
- <sup>35</sup> Xia, Y.; Fan, Z.; Yao, J.; Liao, Q.; Li, W.; Qu, F.; Peng, L. Discovery of bitriazolyl compounds as novel antiviral candidates for combating the tobacco mosaic virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 2693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> da Silva, F. C.; *Tese de doutorado*, Universidade Federal Fluminense, 2007.
- <sup>37</sup> Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. Substituent effects on the antibacterial

- activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>38</sup> Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugate using click reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11178. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; da Silva, F. C.; de Souza, A. M.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C.; Wardell, S. M.; Ferreira, V. F. Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of *N*-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 8644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>40</sup> Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. 1,2,3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. *Química Nova* **2006**, *29*, 569. [[CrossRef](#)]
- <sup>41</sup> Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. 1,2,3-Triazole and its derivatives: Development of methods for the formation of the triazole ring. *Russian Chemical Reviews* **2005**, *74*, 339. [[CrossRef](#)]
- <sup>42</sup> Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. A. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 15998. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>43</sup> Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Faria, G. G. S.; Machado, V.; Abrantes, J. L.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 1860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>44</sup> Campos, V. R.; Abreu, P. A.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; Santos, F. C.; Moura, L. A.; Domingos, T. S.; Carvalho, C.; Sanchez, E. F.; Fuly, A. L.; Cunha, A. C. Synthesis, biological, and theoretical evaluations of new 1,2,3-triazoles against the hemolytic profile of the *Lachesis muta* snake venom. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 7429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>45</sup> Jordão, A. F.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Faria, G. G. S.; Machado, V. Abrantes, J. L.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Antiviral evaluation of *N*-amino-1,2,3-triazoles against Cantagalo virus replication in cell culture. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 3777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>46</sup> Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Lima, E. S.; de Souza, M. C. B. V.; Carlos, E. C. L.; Castro, H. C.; Geraldo, R. B.; Rodrigues, C. R.; Almeida, M. C. B.; Cunha, A. C. Synthesis, antiplatelet and in silico evaluations of novel *N*-substituted-phenylamino-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 3713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>47</sup> Xia, L.; Lee, Y. R., Efficient One-Pot Synthesis of Multi-Substituted Dihydrofurans by Ruthenium(II)-Catalyzed [3+2] cycloaddition of Cyclic or Acyclic Diazodicarbonyl Compounds with Olefins. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2013**, *355*, 2361. [[CrossRef](#)]
- <sup>48</sup> Austeri, M.; Rix, D.; Zeghida, W.; Lacour, J.; CpRu-Catalyzed O-H Insertion and Condensation Reactions of  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds. *Organic Letters* **2011**, *13*, 1394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>49</sup> Muthusamy, S.; Srinivasan, P. PPH<sub>3</sub>-mediated reactions of diazoimides in water: a facile synthesis of fused triazine derivatives. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1331. [[CrossRef](#)]
- <sup>50</sup> Cui, X.; Xu, X.; Wojtas, L.; Kim, M. M.; Zhang, X. P. Regioselective Synthesis of Multisubstituted Furans via Metalloradical Cyclization of Alkynes with  $\alpha$ -Diazocarbonyls: Construction of Functionalized  $\alpha$ -Oligofurans. *Journal of the*

*American Chemical Society* **2012**, *134*, 19981. [CrossRef] [PubMed]

<sup>51</sup> da Silva, F. C.; Fonseca, M. G.; Rianelli, R. S.; Cunha, A. C.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. One-pot preparation of substituted pyrroles from  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2008**, *4*, 1. [CrossRef] [PubMed]

<sup>52</sup> Ye, F.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. Synthesis of Aryldiazoacetates through Palladium(0)-Catalyzed Deacylative Cross-Coupling of Aryl Iodides with Acyldiazoacetates. *Angewandte Chemie*

*International Edition* **2014**, *53*, 11625. [CrossRef] [PubMed]

<sup>53</sup> Rix, D.; Garrido, R. B.; Zeghida, W.; Besnard, C.; Lacour, J. Macrocyclization of Oxetane Building Blocks with Diazocarbonyl Derivatives under Rhodium(II) Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 7308. [CrossRef] [PubMed]

<sup>54</sup> Wu, J.; Chen, W.; Hu, M.; Zou, H.; Yu, Y.; Synthesis of Polysubstituted 5-Aminooxazoles from  $\alpha$ -Diazocarbonyl Esters and  $\alpha$ -Isocynoacetamides. *Organic Letters* **2010**, *12*, 616. [CrossRef] [PubMed]



✉ fernanda\_lima@id.uff.br

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, s/nº Campus Valonguinho, Centro, 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

Fernanda Alves Lima é Bacharel em Química Industrial pela Universidade Federal Fluminense no ano de 2014. Obteve seu título de Mestre em Química pela Universidade Federal Fluminense em 2016 pelo Programa de Pós-Graduação em Química, sob orientação das Professoras Anna Claudia Cunha (IQ-UFF) e Maria Cecília Bastos Vieira de Souza (IQ-UFF). Desenvolveu sua dissertação na área de Síntese Orgânica no Laboratório de Compostos Bioativos (LaCBio). Seu trabalho envolveu a síntese de novas N-acilidrazonas derivadas de 1,2,3-triazóis candidatas a agentes antibacterianos.