

## CATÁLISE ASSIMÉTRICA NA CICLOPROPANAÇÃO DE OLEFINAS

Raquel A. C. Leão, Vítor F. Ferreira\* e Sergio Pinheiro

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de S. João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

Recebido em 8/8/06; aceito em 9/11/07; publicado na web em 24/7/07

ASYMMETRIC CATALYSIS IN THE CYCLOPROPANATION OF OLEFINS. The main methodologies in the asymmetric cyclopropanation of alkenes with emphasis on asymmetric catalysis are covered. Examples are the Simmons-Smith reaction, the use of diazoalkanes and reactions carried out by decomposition of  $\alpha$ -diazoesters in the presence of transition metals.

Keywords: cyclopropanation; alkenes; metalocarbenoids.

## INTRODUÇÃO

Os compostos contendo o anel ciclopropano desempenham um papel importante como materiais de partida e intermediários em síntese orgânica, pois são convertidos em uma variedade de produtos úteis pela clivagem do anel ciclopropano<sup>1,2</sup>. Além disso, a unidade ciclopropano é o elemento estrutural de uma grande variedade de produtos naturais, incluindo terpenos, feromônios, ácidos graxos e aminoácidos não usuais<sup>3,4</sup>.

Nos últimos anos têm surgido revisões acerca da síntese assimétrica de produtos naturais biologicamente ativos contendo o sistema ciclopropano<sup>5</sup>. Por ex., diferentes abordagens foram descritas para as sínteses assimétricas da Antroplolona e da Norantrolona, substâncias isoladas da *Anthopleura pacifica*<sup>6</sup>, que exibem citotoxicidade contra as células do melanoma B-16 (Figura 1). Outros exemplos incluem a Halicholactona, um inibidor da enzima 5-lipoxigenase isolada de *Halichondria okadaei*<sup>7</sup>, as Solandelactonas C e D isoladas a partir da *Solanderia secunda*<sup>8</sup>, contendo atividades inibidoras da enzima *farnesil transferase* e a Curacina A, uma substância isolada da cianobactéria *Lyngbya majuscula*, que exibe atividade citotóxica para células de leucemia L1210 e para células CA46 do linfoma de Burkitt<sup>9</sup>. Dentre os compostos ciclopropânicos de origem sintética de consideráveis valores agregados podem ser mencionados a Cilastatina, que foi desenvolvida pela Merck como um inibidor seletivo da diidropeptidase renal<sup>10</sup>, suprimindo o metabolismo do antibiótico  $\beta$ -lactâmico Imipenem. Outros exemplos são as arilpiperazinas **I** e **II** identificadas como potentes antagonistas de receptores dopaminérgicos com reduzidas afinidades frente a receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ <sup>11</sup>.

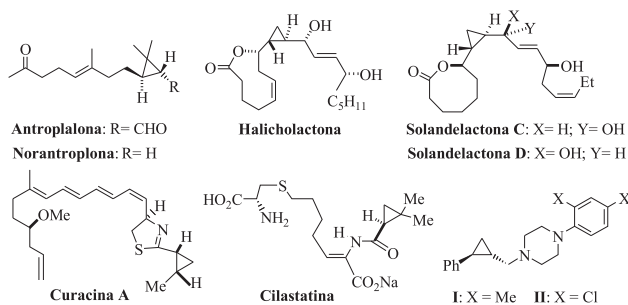


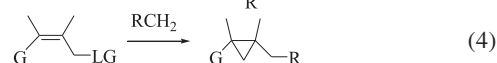
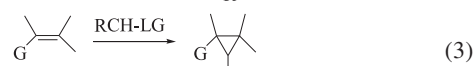
Figura 1. Alguns compostos ciclopropânicos biologicamente ativos

\*e-mail: cegvito@vm.uff.br

Uma vez que compostos ciclopropânicos naturais e sintéticos, com destaque para os inseticidas piretróides, apresentam importância biológica<sup>12</sup>, muitos esforços têm objetivado o desenvolvimento de métodos diastereo- e enantiosseletivos para a construção de anéis ciclopropânicos<sup>5,13</sup>.

As principais metodologias para as sínteses de compostos ciclopropânicos quirais envolvem a reação de ciclopropanação assimétrica de olefinas, para a qual existem excelentes textos didáticos<sup>14</sup> e revisões recentes envolvendo processos diastereosseletivos ("chiral pool")<sup>15</sup> e enantiosseletivos<sup>16</sup>.

Existem três tipos de reação de ciclopropanação estereosseletiva com olefinas<sup>16</sup>: reações de ciclopropanação mediada por compostos halometil-metálicos, denominada reação de Simmons-Smith (Equação 1); decomposição de diazocompostos catalisada por metais de transição (Equação 2); e reações de adição nucleofílica seguidas por fechamento de anel, onde G é um grupo eletroatrator e LG um grupo de saída (Equações 3 e 4). Os processos estereosseletivos representados pelas Equações 1 e 2 envolvem o emprego de catálise assimétrica.



Nesta revisão serão abordadas as principais metodologias para a ciclopropanação enantiosseletiva de olefinas empregando-se catálise assimétrica.

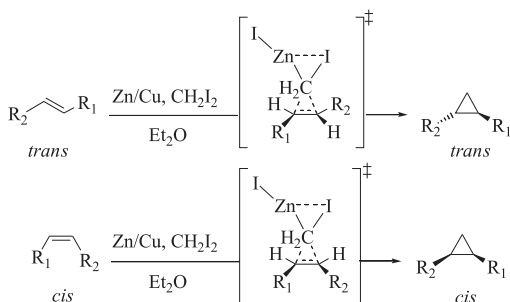
## CICLOPROPANAÇÃO DE SIMMONS-SMITH

A inserção oxidativa do zinco no  $\text{CH}_2\text{I}_2$  produz o iodeto de iodometilzinco ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ), que coexiste com o bis(iodometil)zinco ( $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I}_2)_2$ ) no equilíbrio de Schlenk:



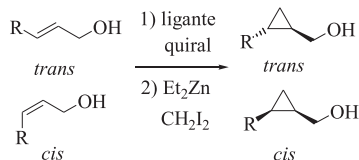
\*e-mail: cegvito@vm.uff.br

O reagente iodeto de iodometilzinc ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) faz a conversão de alcenos em ciclopropanos empregando-se processos diastereosseletivos envolvendo tanto materiais de partida como auxiliares quirais<sup>17</sup>. A reação de Simmons-Smith usando esse reagente é caracteristicamente estereoespecífica, produzindo um estado de transição do tipo “borboleta”<sup>18</sup> (Esquema 1). Uma das maiores vantagens desta reação é a quimiosseletividade, visto que é aplicável a uma variedade de olefinas, sendo compatível com a presença de vários grupos funcionais, tais como enaminas, enol, éteres, ésteres, cetonas etc. Contudo, a ciclopropanação enantiosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas geralmente não é efetiva.



Esquema 1. Ciclopropanação estereoespecífica de Simmons-Smith

Kobayashi e colaboradores<sup>19</sup> foram os primeiros a relatar a reação de Simmons-Smith sob condições de catálise assimétrica (Esquema 2). Esta ciclopropanação consiste na reação de álcoois alílicos com o sistema  $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$  para formar ciclopropilmetanóis.



Esquema 2. Reação de Simmons-Smith: ciclopropanação de álcoois alílicos

Nesta reação, Kobayashi e colaboradores<sup>19</sup> observaram altas enantiosseletividades pelo emprego de quantidades catalíticas da bis(sulfonamida) **1** como ligante quiral de simetria  $\text{C}_2$  (Tabela 1). Posteriormente, Denmark *et al.*<sup>20</sup> estudaram profundamente essa reação e deram contribuições importantes acerca do efeito de muitas variáveis na otimização sobre o excesso enantiomérico do produto. Estes autores mostraram que a razão e a seletividade da ciclopropanação catalítica enantiosseletiva do álcool cinamílico utilizando iodeto de iodometilzinc ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) e a bis(sulfonamida) **2** são fortemente dependentes da ordem de adição dos reagentes; a pré-formação independente do alcóxido de etilzinc e bis(iodometil)zinc é crucial e a reação mostrou um procedimento auto-catalítico, o qual foi atribuído à formação de  $\text{ZnI}_2$  no meio reacional. Estas condições reacionais otimizadas, usando a bis(sulfonamida) **2** como ligante quiral, permitiram a formação dos correspondentes *trans*-ciclopropilmetanóis em maiores enantiosseletividades.

Na reação de Simmons-Smith o heteroátomo presente no substrato atua como um grupo diretor, tanto para aumentar a velocidade da reação via um efeito de proximidade, quanto para possibilitar a formação de um estado de transição altamente ordenado, de forma a permitir um elevado stereocontrole na reação. Estas observações levaram à proposição de um modelo de estado de transição para o uso do ligante quiral **2** em que o oxigênio do álcool

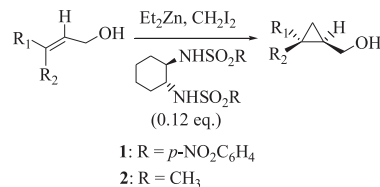


Tabela 1. Ciclopropanação de álcoois alílicos: dissulfonamidas como ligantes quirais

Entr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	%e. e.; %	
			ligante <b>1</b>	ligante <b>2</b>
1	Ph	H	76; 82	89; 92 <sup>a</sup>
2	H	Ph	75; 71	81; 81
3	BnCH <sub>2</sub>	H	82; 100	89; 88 <sup>a</sup>
4	H	BnCH <sub>2</sub>	72; 93	75; 93

<sup>a</sup>ZnI<sub>2</sub> gerado *in situ*

alílico coordena três átomos de zinco, os quais se encontram envolvidos no processo de transferência de metileno<sup>20</sup> (Figura 2).

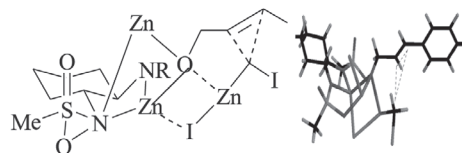
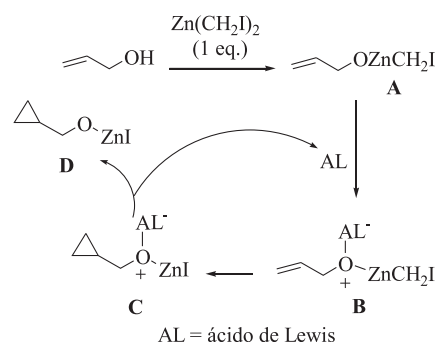


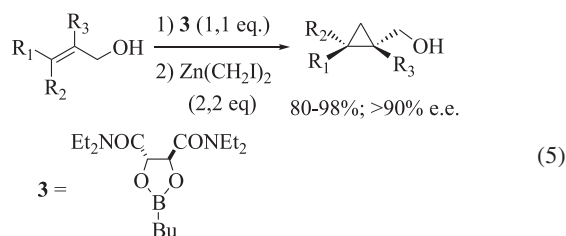
Figura 2. Estado de transição na ciclopropanação de álcoois alílicos

Charette e Brochu<sup>21</sup> relataram um protocolo alternativo para a ciclopropanação de álcoois alílicos catalisada por ácidos de Lewis, em que o processo não catalisado é minimizado. A adição do  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I}_2)$  (1 equiv.) ao álcool alílico (1 equiv.) produz um alcóxido de iodometilzinc **A** (Esquema 3). Essas espécies tipicamente não são bons agentes transferidores de metileno, a menos que um ácido de Lewis seja adicionado para a conversão de **B** ao alcóxido **C** coordenado ao ácido de Lewis. No ciclo catalítico esta espécie produz o alcóxido **D**, regenerando o ácido de Lewis.



Esquema 3. Reação de Simmons-Smith: o ciclo catalítico

Resultados melhores na ciclopropanação assimétrica de Simmons-Smith de álcoois alílicos foram relatados por Charette e colaboradores<sup>22</sup> (Equação 5). Estes autores mostraram que a pré-complexação da quantidade estequiométrica do ligante quiral **3** seguida por ciclopropanação levou ao respectivo ciclopropilcarbinol em altos rendimentos e com excelente excesso enantiomérico. Deve-se, contudo, considerar que este método apresenta o inconveniente da necessidade do uso de quantidades estequiométricas do ligante quiral **3**.



Charette *et al.*<sup>22</sup> propuseram que, neste caso, a origem da enantiosseletividade decorre da coordenação da espécie  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I}_2)$ , tanto pelo oxigênio da função álcool alílico quanto pela carbonila amídica, o que orienta o ataque de carbeno à ligação dupla<sup>22</sup> (Figura 3).

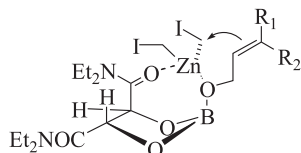


Figura 3. Origem da enantiosseletividade da ciclopropanação com o ligante 3.

Muitos outros ligantes quirais foram aplicados na reação de Simmons-Smith assimétrica a partir do álcool cinâmico<sup>20,23-26</sup>. Na Figura 4, para cada ligante, são mostrados os rendimentos químicos e as enantiosseletividades (% e.e.) do *trans*-(2-fenilciclopropil)-metanol formado. Embora bis(sulfonamidas), como **2** e **4**, sejam os ligantes quirais mais investigados, os compostos **5-7** também se mostraram eficientes. Enquanto os ligantes **4-6** produzem o (*R,R*)-(2-fenilciclopropil)-metanol, o emprego do ligante **7** leva a formação do isômero (*S,S*). Nestas reações os ligantes acíclicos **8-10** mostraram-se ineficientes no controle da estereosseleção.

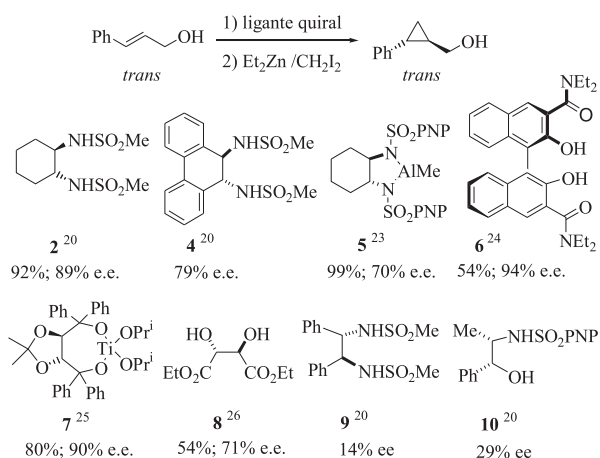
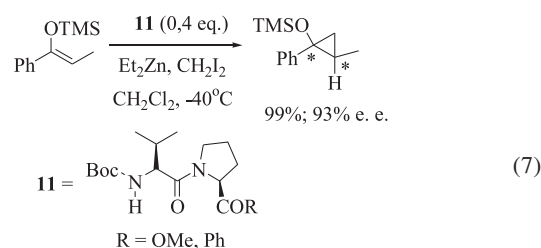
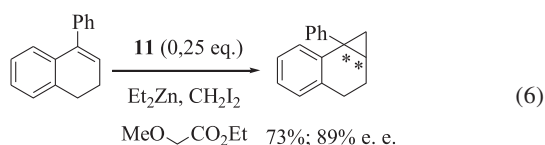


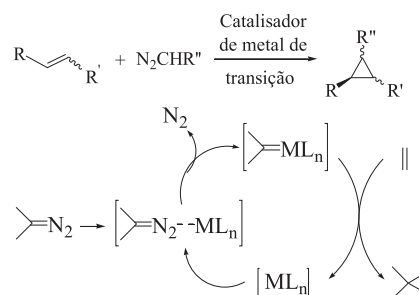
Figura 4. Principais ligantes quirais na reação de Simmons-Smith

Recentemente Shi e colaboradores<sup>27</sup> descreveram os primeiros exemplos da ciclopropanação assimétrica de Simmons-Smith a partir de olefinas não funcionalizadas e de silil-enol-éteres, empregando o dipeptídeo **11** como ligante quiral na presença de metoxiacetato de etila como aditivo (Equações 6 e 7).



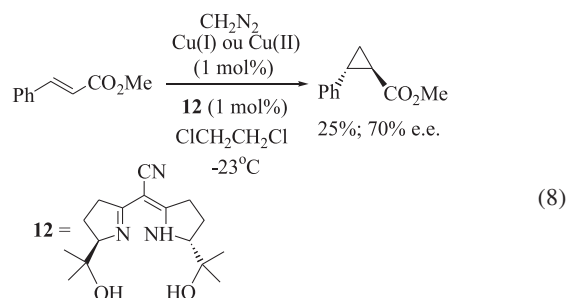
## CICLOPROPANAÇÃO COM DIAZOALCANOS

A ciclopropanação de olefinas por meio da decomposição de diazoalcanos na presença de catalisadores de metais de transição é uma reação bem explorada em síntese orgânica<sup>14,28</sup> (Esquema 4). O mecanismo da extrusão de nitrogênio catalisado por metais de transição a partir de diazocompostos não é bem conhecido, mas é bem aceito que complexos metalocarbênos são formados nesse processo, embora as tentativas de identificar essas espécies nas reações catalíticas não tenham sido bem sucedidas<sup>14</sup>. Após a interação de diazoalcanos com catalisadores de metais de transição (ML<sub>n</sub>), ocorre a extrusão de N<sub>2</sub> com a conseqüente formação de um metalocarbeno. Esta espécie é atacada pela ligação dupla da olefina, gerando o ciclopropano e regenerando o catalisador ML<sub>n</sub>.

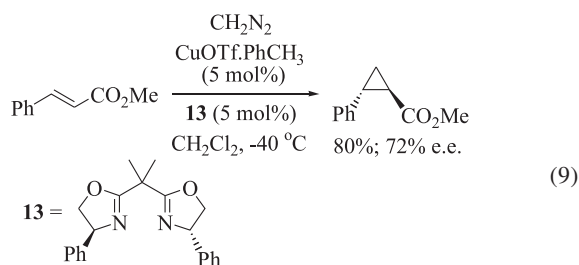


Esquema 4. Mecanismo da ciclopropanação com diazocompostos

Embora um grande número de sais de metais de transição interaja com o  $\text{RCH}=\text{N}_2$  (Ni, Pd, Cu, Fe, Co, Ru, Zn, U, Os) para formar intermediários metalocarbênos<sup>29</sup>, apenas no início da década de 90 surgiu o primeiro processo relevante envolvendo a adição de diazoalcanos a olefinas sob condições de catálise assimétrica: Pfaltz mostrou que o complexo de Cu com a semicorrina quiral **12** catalisa a ciclopropanação do *trans*-cinamato de metila em moderada pureza óptica<sup>14,30</sup> (Equação 8).

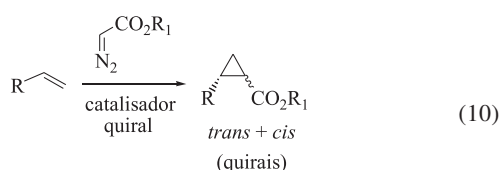


Somente 10 anos após, Charette e colaboradores<sup>31</sup> obtiveram bons rendimentos químicos ao utilizarem o complexo entre o Cu(I) e a bis(oxazolona) quiral **13** na ciclopropanação do *trans*-cinamato de metila (Equação 9).



## CICLOPROPANAÇÃO COM $\alpha$ -DIAZOÉSTERES

A ciclopropanação de alcenos aquirais com  $\alpha$ -diazóésteres sob catálise homogênea com complexos quirais de metal de transição formando misturas de ésteres *trans* e *cis*-ciclopropânicos é um dos processos assimétricos mais largamente estudados e leva à formação simultânea de dois centros estereogênicos<sup>5,14,16</sup> (Equação 10).



Muitos complexos quirais de metais de transição, como os derivados de Cu, Rh, Ru e Co, catalisam esta reação e algumas conclusões gerais podem ser tiradas a partir das revisões recentes sobre o assunto<sup>5,14,16</sup>: as maximizações tanto da diastereosseletividade (razão *trans:cis*) quanto da enantiosseletividade (% e.e.) dependem não apenas da seleção do catalisador quiral (isto é, da escolha apropriada do sistema metal-ligante quiral), mas também do volume da porção alcoólica do  $\alpha$ -diazóéster<sup>5</sup>: ésteres com porções alcoólicas volumosas produzem adutos em elevadas razões *trans:cis*; os catalisadores mais efetivos e utilizados para preparação de *trans*-ciclopropanos são aqueles à base de Cu. Catalisadores à base de Rh são muito reativos, mas geralmente produzem menores enantio- e diastereosseletividades e, por isso, não são muito usados na ciclopropanação de  $\alpha$ -diazóésteres<sup>16</sup>; os catalisadores à base de Ru são muito eficientes, mas seu escopo é menor que aqueles baseados em Cu. Por sua vez, os catalisadores à base de Co são geralmente usados em ciclopropanações *cis*-estereosseletivas e os ligantes quirais são usualmente complexos<sup>16</sup>.

Uma vez que excelentes revisões estão disponíveis para a ciclopropanação assimétrica com  $\alpha$ -diazóésteres<sup>5,14,16</sup>, serão enfocados apenas os catalisadores quirais derivados de metais de transição mais recentemente descritos e efetivos em termos das enantio- e diastereosseletividades.

### Catalisadores à base de cobre

O primeiro exemplo de reação de ciclopropanação intermolecular assimétrica de olefinas com  $\alpha$ -diazóésteres usando catalisadores à base de Cu foi descrito por Nozaki<sup>32</sup>, em 1966. Desde então, um grande número de ligantes quirais foram sintetizados e avaliados nesta reação.

As bis(oxazolinas) constituem-se em uma das principais classes de ligantes quirais em síntese assimétrica<sup>33</sup> e seus complexos de Cu(I) e Cu(II) são os catalisadores homogêneos mais populares e eficientes para a reação de ciclopropanação assimétrica de olefinas com  $\alpha$ -diazóésteres para gerar misturas enriquecidas em ésteres *trans*-ciclopropânicos<sup>5,14,16</sup>. Alguns dos melhores resultados relatam o emprego das bis(oxazolinas) **14-22**<sup>34</sup> (Figura 5), onde as razões diastereoisoméricas (rd; razão *trans:cis*) e enantiosseletividades (% e.e.)

e.e.) mostradas para cada ligante são relativas à reação do estireno com  $\alpha$ -diazóésteres<sup>35</sup>.

O complexo de Cu(I) da bis(oxazolinona) **14**, descrito por Evans<sup>34</sup> na década de 90, devido a sua eficiência na ciclopropanação de ésteres volumosos (derivados do BHT), é ainda considerado o padrão ao qual novos ligantes bis(oxazolinas) são comparados. Em adição, as ciclopropanações do estireno com o  $\alpha$ -diazóacetato de etila na presença de líquidos iônicos como [BMIM][BF<sub>4</sub>] e [BMIM][PF<sub>6</sub>] ocorrem em altas enantiosseletividades<sup>34</sup>; estas espécies permitem uma fácil remoção do catalisador do meio reacional ao final da reação. A bis(oxazolinona) **14** tem sido extensivamente empregada em ciclopropanações de diversos tipos de olefinas funcionalizadas, como silil-*enol*-éteres, furanos e álcoois alílicos protegidos<sup>36</sup>. Os catalisadores quirais **15-19** também fornecem elevadas enantiosseletividades na ciclopropanação do diazoacetato volumoso derivado do *l*-mentol<sup>34</sup>; contudo, as reações a partir do diazoacetato de etila usando o ligante **20** também ocorrem em altas enantiosseletividades, mas com o comprometimento das razões *trans:cis*<sup>34</sup>.

Mais recentemente, as aza-bis(oxazolinas) **21** e **22** foram descritas como ligantes para as reações catalisadas por Cu(II)<sup>34</sup>. Por sua vez, Pfaltz e colaboradores<sup>34</sup> introduziram as bis(oxazolinas) aniônicas de estruturas **23** ("borabox") como ligantes altamente efetivos na formação de ésteres *trans*-ciclopropânicos em altas % e. e.

As bis(oxazolinas) de estruturas **24** foram relatadas por Gibson e colaboradores<sup>34</sup> como sendo o único caso para a ciclopropanação *cis*-estereosseletiva do estireno com diazoacetatos de etila e de *tert*-butila.

O desenvolvimento de ligantes perfluorados como **25** apresentam a vantagem de serem facilmente removidos do meio reacional por cromatografia em coluna gel de sílica ou por extração com solventes perfluorados<sup>34</sup>.

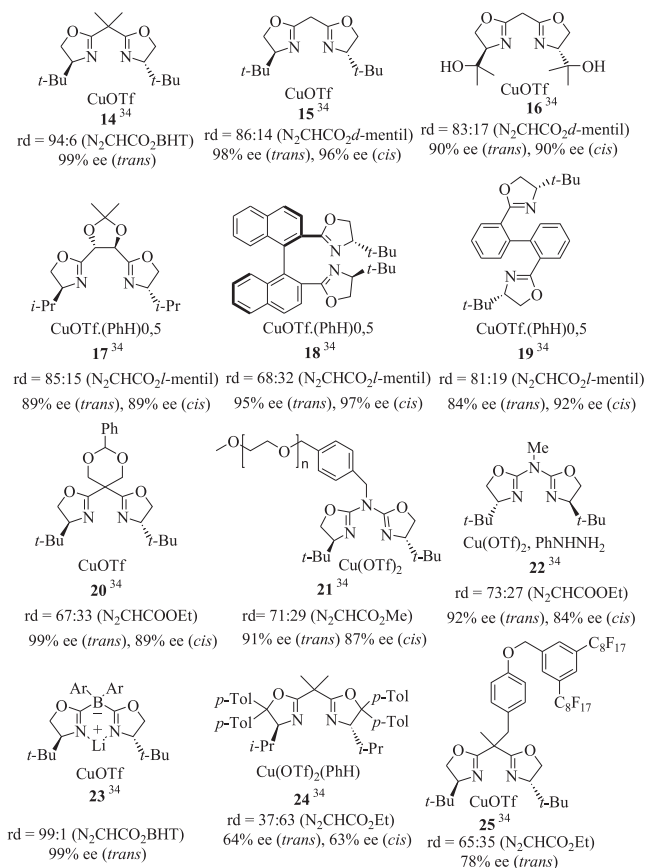
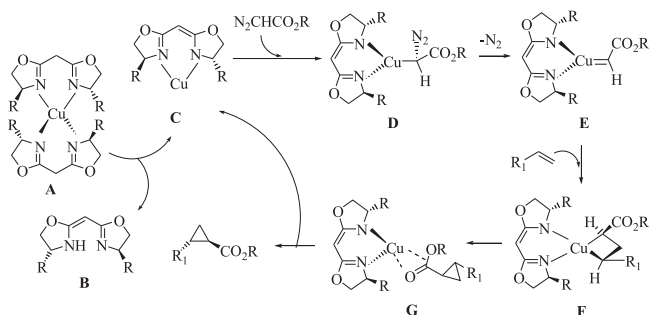


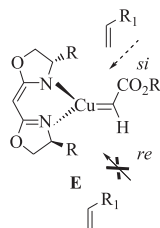
Figura 5. Bis(oxazolinas) na ciclopropanação catalisada por Cu(I)

O mecanismo proposto para esta reação<sup>16,17</sup> é mostrado no Esquema 5. A decomposição do complexo bis(oxazolina)-Cu(I) **A** leva à oxazolina **B** e ao catalisador ativo oxazolina-Cu(I) **C**, que reage com o  $\alpha$ -diazocéster para formar o complexo catalisador-diazocéster **D**. A subsequente eliminação de  $N_2$  leva ao intermediário carbeno-Cu(I) **E**, que reage com a olefina resultando no intermediário carbeno-Cu(I)-olefina **F**. Nesta etapa ocorre a formação do anel ciclopropano no complexo quirál **G**, que se decompõe ao éster ciclopropânico regenerando o catalisador ativo **C**.



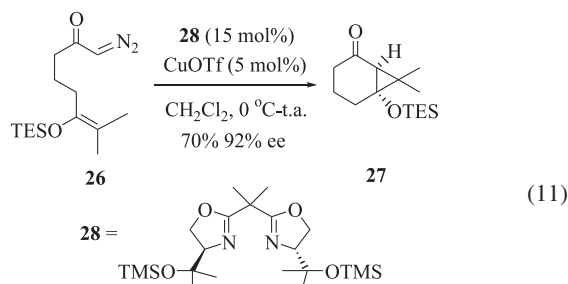
**Esquema 5.** O mecanismo da ciclopropanação catalisada por bis(oxazolina)-Cu(I)

A olefina ataca preferencialmente a face *si* do intermediário carbeno-Cu(I) **E**, que é estericamente menos bloqueada pelo grupamento  $R^{37}$  (Esquema 6). A estereoquímica das ciclopropanações catalisadas por bis(oxazolinas)-Cu(I) tem sido racionalizada a partir de cálculos teóricos empregando a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) e as energias relativas calculadas estão em concordância com as razões *trans*: *cis* e com as % e.e. dos produtos<sup>37,38</sup>.

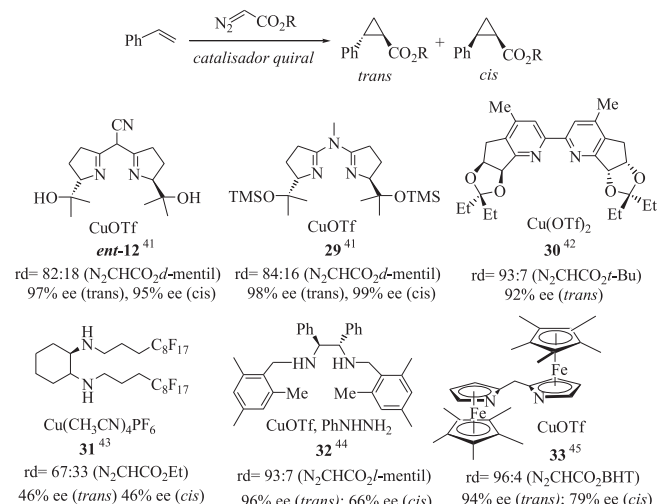


**Esquema 6.** A origem da estereosseletividade nas ciclopropanações com bis(oxazolinas)-Cu(I)

Alguns exemplos de ciclopropanação enantiosseletiva intramolecular de  $\alpha$ -diazocetonas com catalisadores de bis(oxazolinas)-Cu(I) têm sido relatados<sup>39</sup>. Shibasaki *et al.*<sup>40</sup> descreveram a síntese dos anéis C e D do phorbol através da ciclopropanação assimétrica intramolecular de silil-enol-éter **26** (Equação 11). Após otimização, a bicicloctona **27** foi obtida em 70% rendimento e 92% de excesso enantiomérico quando 15 mol % da bis(oxazolina) **28** e 5 mol % de CuOTf foram usados na formação do catalisador quirál.



Outras classes de ligantes quirais têm sido empregadas nas reações de ciclopropanação assimétrica de olefinas com  $\alpha$ -diazocésteres sob condições homogêneas (Figura 6). Os ligantes do tipo semicorrina *ent*-**12** e **29**<sup>41</sup>, devido às suas baixas acidez de Lewis, levam a baixos rendimentos nos ciclopropanos de alcenos desativados. Por sua vez, muitas vezes os ligantes derivados de bipyridinas como **30**<sup>42</sup>, bem como as diaminas **31**<sup>43</sup> e **32**<sup>44</sup> produzem bons resultados nessas reações. O uso do bis-aza-ferroceno **33** origina enantiosseletividades muito altas não apenas com estireno, mas também com alcenos monossustituídos<sup>45</sup>.



\* Para cada ligante são mostradas as razões *trans*: *cis* e as % e. e. nas ciclopropanações.

**Figura 6.** Outros ligantes na ciclopropanação catalisada por Cu

### Catalisadores à base de rutênio

Em geral, os catalisadores quirais à base de Ru são menos reativos que aqueles derivados de Cu e Rh. Muitos deles convertem alcenos aril-sustituídos aos seus correspondentes ciclopropanos, mas menores rendimentos são observados com alcenos substituídos por grupos alquila<sup>16</sup>.

O primeiro catalisador efetivo à base de Ru foi descrito por Nishiyama *et al.*<sup>46</sup>, em 1994: o ligante bis(oxazolina) **Pybox-*i*-Pr** reage com o  $RuCl_2(p$ -cimeno) levando ao catalisador (*R, R*)-*trans*- $RuCl_2Ru$ (pybox-*ip*)( $H_2C=CH_2$ ), **Ru(ip-Pybox)** (**34**), isolado como seu complexo com eteno. Este catalisador é eficiente na ciclopropanação do estireno para formar o *trans*-ciclopropano correspondente em elevadas razões diastereoisoméricas (rd) *trans*: *cis* e % e. e. (Figura 7).

O sistema catalítico Ru-pybox é, provavelmente, o mais estudado para a ciclopropanação baseada em Ru e muitas variações estruturais do ligante pybox foram empregadas<sup>16,46</sup>. Por exemplo, o catalisador **Ru-35**, que incorpora uma unidade polimérica ao pybox, foi introduzido recentemente por Mayoral e colaboradores<sup>46</sup>. O catalisador **Ru-Pybox** (**36**), que não apresenta um eixo  $C_2$ , catalisa eficientemente a reação produzindo o derivado ciclopropânico não apenas em altas enantiosseletividades, mas também com melhor razão *trans*: *cis*<sup>47</sup>. Foi racionalizado que a remoção de um dos substituintes do sistema oxazolina cria mais espaço para aproximação do grupo éster. Outras variações no sistema pybox incluem a presença de anel tiofeno no **Ru-Tiobox** (**37**)<sup>48</sup> e a modificação no sistema oxazolina contido no catalisador **Ru-Tiopybox** (**38**)<sup>49</sup>, ambos menos efetivos que os catalisadores de Nishiyama **35** e **36**. Posteriormente este autor descreveu novos catalisadores Ru-pybox **39** contendo grupos polares no anel bis(oxazolina) para a

ciclopropanação assimétrica de alcenos em meios aprótico e/ ou bifásico (THF-H<sub>2</sub>O, tolueno-H<sub>2</sub>O, tolueno-*i*-PrOH)<sup>50</sup>.

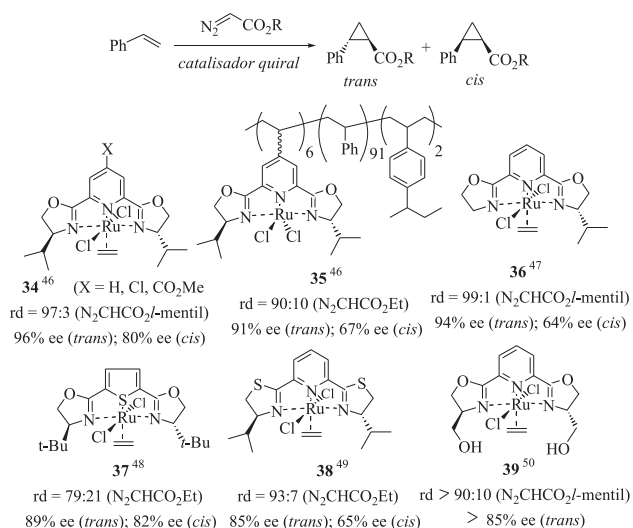


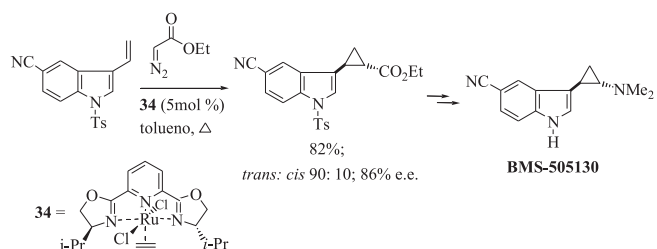
Figura 7. Catalisadores Ru-pybox para ciclopropanação assimétrica

O sentido da indução assimétrica na reação do estireno com  $\alpha$ -diazocetatos empregando o catalisador de Nishiyama **Ru(ip-Pybox)** (**34**) é consistente com o modelo mostrado na Figura 8, onde o alceno ataca de forma que coloque o grupo fenila afastado do grupo éster do  $\alpha$ -diazocetato e da porção isopropila do catalisador<sup>46</sup>.



Figura 8. Modelo do estado de transição para ciclopropanação com Ru (*ip*-pybox)

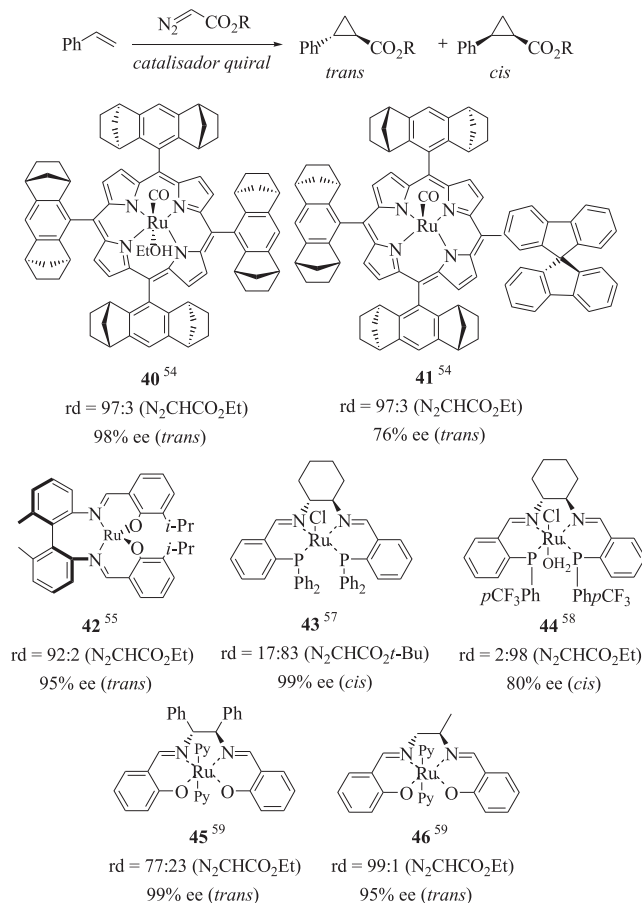
O catalisador de Nishiyama **Ru(ip-Pybox)** (**34**) tem sido empregado em ciclopropanações durante as sínteses totais de substâncias biologicamente ativas<sup>51,52</sup>. Um exemplo recente é a ciclopropanação assimétrica de 1-tosil-3-vinil-indóis substituídos com o  $\alpha$ -diazocetato de etila para produzir o éster indol-ciclopropânico correspondente (*trans*: *cis* = 90: 10; 86% e.e.)<sup>52</sup> (Esquema 7). Esta substância foi empregada na síntese da homotriptamina **BMS-505130**, que é um inibidor seletivo da recaptação do neurotransmissor serotonina no sistema nervoso central.



Esquema 7. Catalisador Ru(*ip*-Pybox) **34** na síntese do BMS-505130

Muitos outros complexos quirais de rutênio foram descritos e alguns deles são excelentes catalisadores na ciclopropanação do estireno com  $\alpha$ -diazocetatos (Figura 9). Os catalisadores Ru-porfirinas quirais

[Ru(P\*)<sub>2</sub>(CO)] produzem excelentes níveis de diastereo- e enantiocontroles na produção de ésteres *trans*-ciclopropânicos<sup>53</sup>. Alguns exemplos incluem os complexos [Ru(tetrarilporfirina)(CO)] **40** e **41**<sup>54</sup>. Complexos de Ru com bases de Schiff quirais, como **42**, também produzem excelentes seletividades de *trans*-ciclopropanos<sup>55</sup>. Poucos catalisadores à base de Ru exibem seletividade *cis* em reações de ciclopropanação<sup>56</sup>, onde os mais eficientes são os derivados de ligantes PNNP, como o catalisador de Mezzetti **43**<sup>57</sup> e os cátions de 16 elétrons [RuCl(PNNP)]<sup>+</sup> como **44**<sup>58</sup>. Os complexos Ru-salen, **45** e **46**, em que dois dos sítios coordenantes estão ocupados pelo ligante piridina, dão excelentes excessos enantioméricos nas ciclopropanações do estireno e do acrilato de metila, respectivamente<sup>59</sup>.



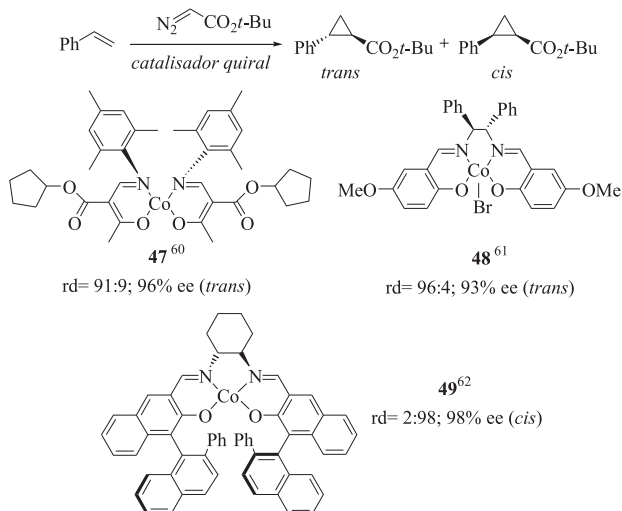
\* Para cada ligante são mostradas as razões *trans*: *cis* e as % e. e. nas ciclopropanações.

Figura 9. Ciclopropanação do estireno catalisada por rutênio

### Catalisadores à base de cobalto

Complexos de Co(II) são catalisadores efetivos para a decomposição de  $\alpha$ -diazocetatos aos respectivos carbenos, que convertem alcenos aos *trans*-ciclopropanos em excelentes diastereo- e enantioseletividades<sup>16</sup>. Yamada mostrou que complexos 3-oxobutilidenoaminatocobalto (II), tal como **47**, são efetivos na ciclopropanação *trans*-esterosseletiva do estireno com  $\alpha$ -diazocetatos na presença de N-metilimidazola (NMI) para aumentar não somente a velocidade da reação, mas também a enantioseletividade<sup>60</sup> (Figura 10). Katsuki desenvolveu uma série de ligantes quirais para a ciclopropanação *trans*-esterosseletiva de alcenos; dentre eles, o complexo Co(II)(salen) **48** mostrou-se bastante efetivo para a decomposição do diazocetato de *t*-butila na presença de estireno para formar o respectivo *trans*-ciclopropano

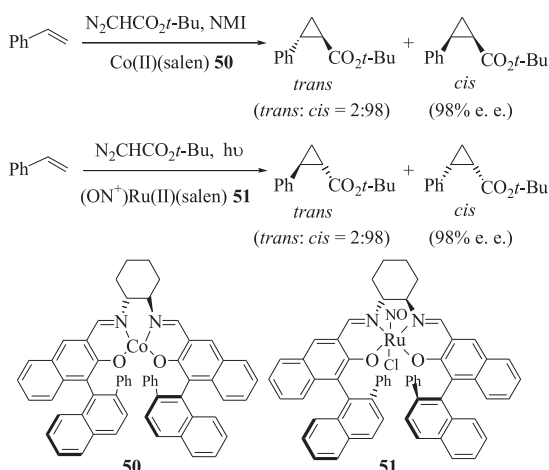
em excelentes diastereo- e enantiosseletividades<sup>61</sup>. Katsuki mostrou que catalisadores de Co baseados no arcabouço quiral do salen, como **49**, são efetivos para a ciclopropanação *cis*-estereosseletiva<sup>62</sup>.



\* Para cada ligante são mostradas as razões *trans*: *cis* e as % e. e. nas ciclopropanações.

Figura 10. Catalisadores à base de Co em ciclopropanação assimétrica

Posteriormente Katsuki mostrou que, embora os catalisadores de cobalto e rutênio Co(II)(salen) **50** e (ON<sup>+</sup>)Ru(II)(salen) **51** forneçam ciclopropanações altamente *cis*-diastereosseletivas, eles levam a induções assimétricas com sentidos opostos, a despeito de apresentarem o mesmo ligante salen em suas estruturas<sup>63</sup> (Esquema 8).

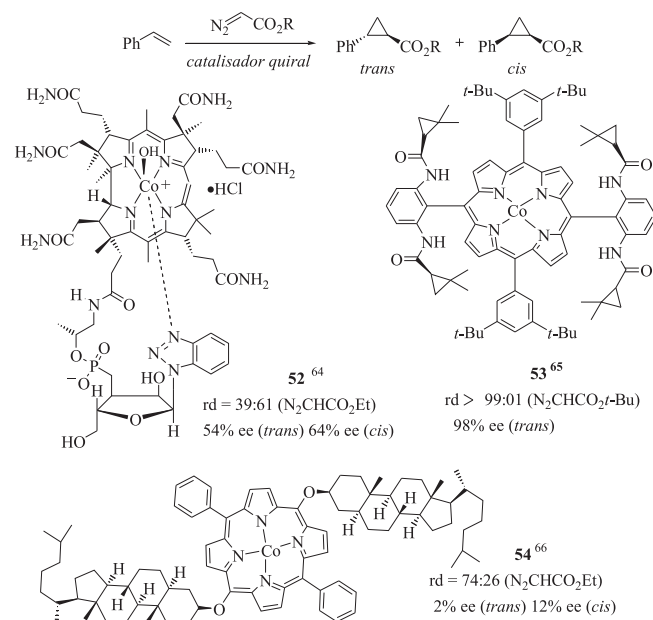


Esquema 8. Co(II)(salen) e (ON<sup>+</sup>)Ru(II)(salen): indução assimétrica oposta

Recentemente os complexos Co-porfirina foram introduzidos como catalisadores na reação de ciclopropanação assimétrica do estireno (Figura 11). Enquanto o complexo de Co do derivado **52** da vitamina B<sub>12</sub> produz adutos *cis*<sup>64</sup>, os catalisadores de Co derivados de **53** e de **54** levam ao isômero *trans*<sup>65,66</sup>.

### Catalisadores à base de ródio

Os catalisadores à base de ródio têm sido largamente empregados na reação de ciclopropanação assimétrica inter- e intramolecular de alcenos<sup>16</sup>. A maior parte dos catalisadores quirais à base de ródio até hoje desenvolvidos pertencem a duas classes (Figura 12): os

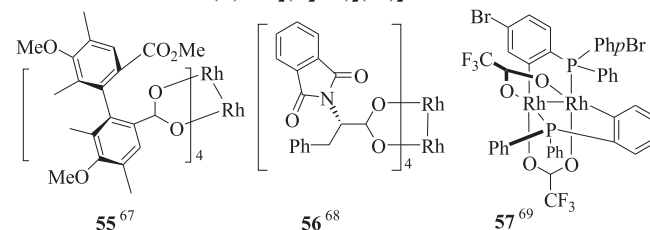


\* Para cada ligante são mostradas as razões *trans*: *cis* e as % e. e. nas ciclopropanações.

Figura 11. Complexos Co-porfirinas em ciclopropanação

carboxilatos de di-Rh(II) de fórmula geral Rh<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub>(L\*)<sub>2</sub>, como os compostos **55-57**<sup>67-69</sup> e os carboxamidos de di-Rh(II) de fórmula geral Rh<sub>2</sub>L<sub>4</sub><sup>\*</sup>, como os compostos **58-62**<sup>70,71</sup>.

### Carboxilatos de di-Rh(II): Rh<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>CR)<sub>2</sub>(L\*)<sub>2</sub>



### Carboxamidos de di-Rh(II): Rh<sub>2</sub>L<sub>4</sub><sup>\*</sup>

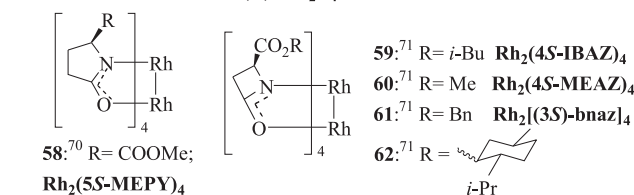
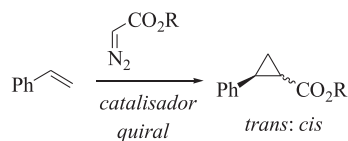


Figura 12. Principais tipos de catalisadores de Rh em ciclopropanação assimétrica

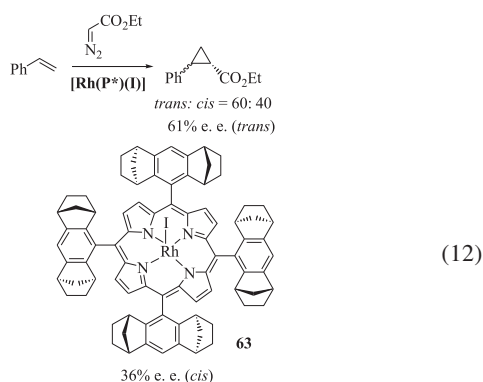
A razão *trans*: *cis* na ciclopropanação de olefinas em reações catalisadas por Rh(II) não é alta, mesmo quando  $\alpha$ -diazoésteres estericamente impedidos são empregados<sup>16</sup>. Essa importante desvantagem em relação aos catalisadores à base de Cu, Ru e Co tem minimizado o uso de catalisadores de Rh(II) em processos intermoleculares envolvendo  $\alpha$ -diazoésteres simples. Os exemplos mostrados na Tabela 2 mostram que, embora o nível de enantiosseleção seja algumas vezes excelente, o diastereocontrole não é muito bom.

Mais recentemente complexos de Rh(III) com ligantes porfirina de simetria D<sub>4</sub> denotados por [Rh(P\*)<sub>3</sub>](I), como **63**, foram introduzidos em reações de ciclopropanação assimétrica de olefinas; con-

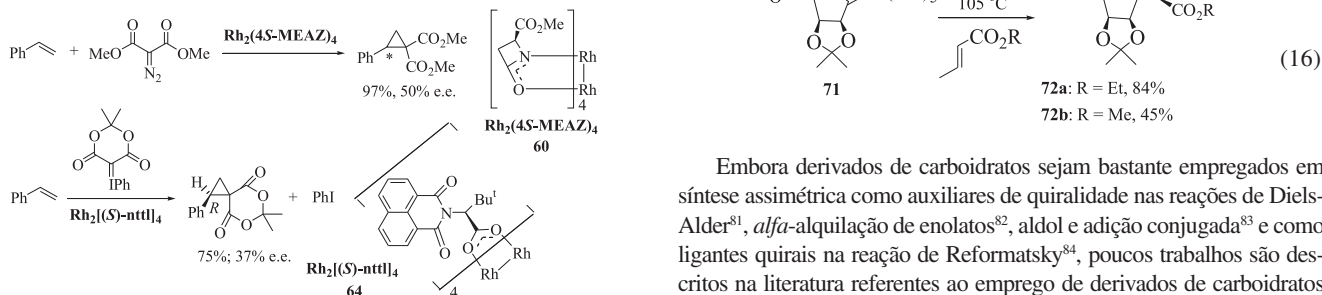
**Tabela 2.** Ciclopropanação enantiosseletiva catalisada por Rh(II)

cat.	R	%	trans:cis	% e. e. (trans:cis)
59	<i>c</i> -Hex2CH	81	46:54	66; >98
55	<i>d</i> -Mantil	100	37:63	45; 99
58	<i>d</i> -Mntil	100	57:43	24; 91
57	Et	60	55:45	86; 87
62	<i>t</i> -Bu	47	74:26	71; 94

tudo as baixas razões *trans: cis* características do uso de catalisadores à base de Rh foram observadas<sup>72</sup> (Equação 12).



Os diazocompostos derivados de substâncias dicarboniladas são substancialmente menos reativos que os  $\alpha$ -diazooésteres<sup>16</sup>. Assim, é necessário o emprego de catalisadores muito ativos para gerar os intermediários metalocarbenos. Por exemplo, o  $\text{Rh}_2[(4S)\text{-MEAZ}]_4$  **60** catalisa a ciclopropanação do estireno com o diazomalonato de dimetila em 97% de rendimento, mas com apenas 50% e. e.<sup>73</sup> (Esquema 9). Mais recentemente, Muller e colaboradores introduziram ilídeos de feniliodônio como substitutos de diazocompostos derivados de substâncias dicarboniladas na reação de ciclopropanação do estireno catalisada pelo carboxilato de di-Rh(II)  $\text{Rh}_2[(S)\text{-nttl}]_4$  **64**<sup>74</sup>. Contudo, as enantiosseletividades permaneceram insatisfatórias, a despeito dos bons rendimentos químicos. Ademais, o uso de ilídeos de feniliodônio apresenta a desvantagem de gerar PhI como subproduto, ao passo que os diazocompostos produzem nitrogênio.

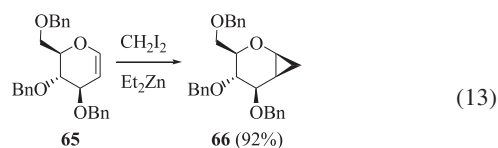
**Esquema 9.** Ciclopropanação assimétrica com  $\beta$ -dicarbonilados

Outros catalisadores quirais à base de Rh menos importantes são descritos na literatura para a ciclopropanação assimétrica de alcenos com diazoésteres na formação de complexos ciclopropânicos altamente substituídos<sup>75</sup>.

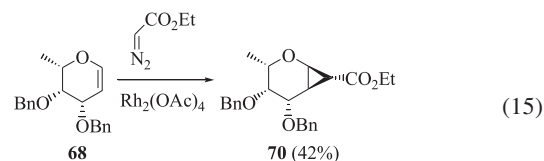
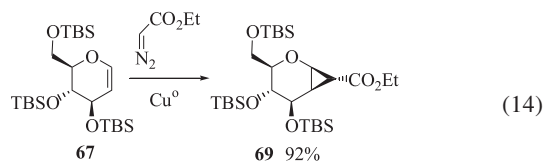
## CARBOIDRATOS EM CICLOPROPANAÇÃO ASSIMÉTRICA

Um dos mais importantes avanços na reação de ciclopropanação assimétrica na última década envolve o uso de carboidratos como matérias-primas quirais empregando a abordagem do “chiral pool”<sup>76,77</sup>. A ciclopropanação de glicais produz estruturas bicíclicas únicas, que combinam a elevada reatividade dos ciclopropanos associada à extrema pureza óptica e a elevada funcionalização dos derivados de carboidratos.

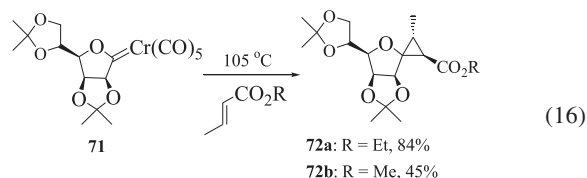
A reação de ciclopropanação de Simmons-Smith empregando a modificação de Furukawa (uso de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  em lugar de  $\text{Zn-Cu}$ ) apresenta resultados reprodutíveis em condições reacionais brandas<sup>78</sup>. Estas condições permitiram elevados rendimentos e controles estereoquímicos na conversão de **65** em **66**<sup>78</sup> (Equação 13).



Elevadas diastereosseletividades também são observadas em ciclopropanações assimétricas de glicais protegidos, como **67** e **68**, com  $\alpha$ -diazooésteres para gerar os respectivos ciclopropanos **69** e **70**, tanto sob catálise de Cu(I) quanto de Rh(II)<sup>79</sup> (Equações 14, 15).



Olefinas portadoras de substituintes eletroatratores sofrem ciclopropanações diastereosseletivas com complexos glicosilídeos para dar espirociclopropanos substituídos, conforme é ilustrado para a conversão do reagente quiral cromo manufuranosilideno **71** ao éster ciclopropânico **72** (Equação 16)<sup>80</sup>.

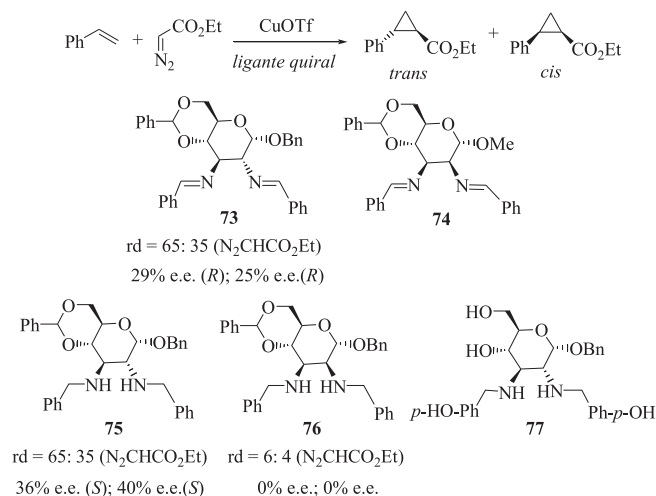


Embora derivados de carboidratos sejam bastante empregados em síntese assimétrica como auxiliares de quiralidade nas reações de Diels-Alder<sup>81</sup>,  $\alpha$ -*alfa*-alquilação de enolatos<sup>82</sup>, aldol e adição conjugada<sup>83</sup> e como ligantes quirais na reação de Reformatsky<sup>84</sup>, poucos trabalhos são descritos na literatura referentes ao emprego de derivados de carboidratos como ligantes quirais em ciclopropanações de olefinas com  $\alpha$ -diazooésteres sob condições de catálise assimétrica.

A base de Schiff **73** e os diaminocompostos **75** e **77** derivados do  $\alpha$ -D-glicose, bem como os ligantes **74** e **76** derivados do  $\alpha$ -D-manose, formam quelatos com Cu(I) que catalisam a ciclopropanação do estireno com o  $\alpha$ -diazooacetato de etila levando ao res-



pectivo éster ciclopropânico<sup>85</sup> (Figura 13). A natureza do carboidrato e dos quelatos é crucial na determinação da enantiosseletividade da reação: as diiminas e diaminas derivadas da  $\alpha$ -D-glicose favorecem enantiômeros diferentes.



\* Para cada ligante são mostradas as razões trans: cis e as % e. e. nas ciclopropanações.

Figura 13. Carbohidratos na ciclopropanação catalisada por Cu(I)

Catalisadores de Cu(I) preparados a partir de bases de Schiff **78-81** derivadas de aminoaçúcares naturais têm sido aplicados na síntese de carboxilatos ciclopropânicos por meio da ciclopropanação assimétrica catalítica de haloalcanos<sup>85</sup> (Figura 14). Esta reação ocorre em baixos a moderados rendimentos químicos e em baixos controles das diastereo- e enantiosseletvidades, com um máximo de 58% e. e.<sup>86</sup>.

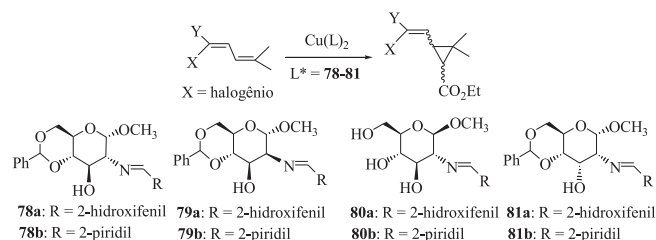


Figura 14. Aminocarbohidratos na ciclopropanação catalisada por Cu(I)

## CONCLUSÕES

Um expressivo número de sistemas catalíticos foi desenvolvido para a reação de ciclopropanação assimétrica de olefinas, onde a combinação dos métodos descritos permite, em alguns casos, um controle eficiente da estereosseletividade da reação. Embora a reação de Simmons-Smith e o uso de diazoalcanos sejam processos estereoespecíficos, onde as configurações relativas dos substituintes no anel ciclopropânico encontram-se latentes nas olefinas de partida, os desenvolvimentos de reações *cis*-esterosseletivas e das ciclopropanações de olefinas não funcionalizadas são perspectivas interessantes. Uma vez que os maiores avanços na área são decorrentes dos empregos de  $\alpha$ -diazoacetatos como fontes de carbenos, esta metodologia tem sido aquela que permite melhores estereosseletvidades em reações de ciclopropanação. De fato, a combinação dos diferentes ligantes quirais à base de Cu(I), Ru(II) e Co(II) possibilita os acessos tanto a derivados *trans*-ciclopropânicos quanto aos isômeros *cis* em elevadas enantiosseletvidades.

Em todas as abordagens, algumas perspectivas interessantes consistiriam nos empregos de olefinas com diferentes graus de funcionalização, no incremento de compostos  $\alpha$ -dicarbonilados como fontes de carbeno e no desenvolvimento de ligantes quirais a partir de produtos naturais abundantes. Ademais, em que pese os empregos recentes de líquidos iônicos e de ligantes perfluorados para a remoção do catalisador ao final da reação, o desenvolvimento de métodos de ciclopropanação sob catálise assimétrica heterogênea continua um tema em aberto.

## REFERÊNCIAS

- Wong, H. N. C.; Hon, M. -T; Tse, C. -W; Ypi, Y. -C; Tanko, J.; Hudlicky, T.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; Wurz, R. P.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313.
- Rappoport, Z., ed.; *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley: Chichester, 1997.
- Herbert, R. B.; *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*, 2<sup>nd</sup> ed.; Chapman and Hall: London, 1988, p. 78.
- Naumann, K. Em *Chemistry of Plant Protection, Synthetic Pyrethroid Insecticides*; Haug, G.; Hoffmann, H., eds.; Springer-Verlag: Heidelberg, 1990, vol. 5, p. 63; Arlt, D.; Jautelat, M.; Lantzsch, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 703.
- Donaldson, W. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589.
- Zheng, G. -C.; Hatano, M.; Ishitsuka, M. O.; Kusumi, T.; Kakisawa, H.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2617; Zheng, G. -C.; Ichikawa, A.; Ishitsuka, M. O.; Kusumi, T.; Yamamoto, H.; Kakisawa, H.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3677.
- Niwa, H.; Wakamatsu, K.; Yamada, K.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4543.
- Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J. -R.; Shin, J.; Kwon, B. M.; Bok, S. -H.; Song, J. -I.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10583.
- Gerwick, W. H.; Proteau, P. J.; Nagle, D. G.; Hamel, E.; Blokhin, A.; Slate, D. L.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243.
- Graham, D. W.; Ashton, W. T.; Barash, L.; Brown, J. E.; Brown, R. D.; Canning, L. F.; Chen, A.; Springer, J. P.; Rogers, E. F.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1074.
- Zhang, X.; Hodgetts, K.; Rachwal, S.; Zhao, H.; Wasley, J. W. F.; Craven, K.; Brodbeck, R.; Kieltyka, A.; Hoffman, D.; Bacolod, M. D.; Girard, B.; Tran, J.; Thurkauf, A.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3923; Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255.
- Suckling, C. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 537.
- Salaün, J.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247.
- Seyden-Penne, J.; *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1995, p. 489; Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1994, p. 199; Doyle, M. P. Em *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., ed.; Wiley-VCH: New York, 1993, Chap. 3; Pfaltz, A. *Em Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., eds.; Springer: Berlin, 1999, vol. II, p. 513; Charette, A. B.; Lebel, H. *Em Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., eds.; Springer: Berlin, 1999, vol. II, p. 581; Lydon, K. M.; McKerver, M. A. *Em Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., eds.; Springer: Berlin, 1999, vol. II, p. 540.
- Yu, M.; Pagenkopf, B. L.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321.
- Lebel, H.; Marcoux, J. -F.; Molinaro, C.; Charette, A. B.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977; Rechavi, D.; Lemaire, M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467.
- Laroche, M.-F.; Belotti, D.; Cossy, J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 171; Kim, H. Y.; Lurain, A. E.; Garcia-Garcia, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13138; Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140; Katagiri, T.; Iguchi, N.; Kawate, T.; Takahashi, S.; Uneyama, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1157.
- Para estudos teóricos da reação de Simmons-Smith, ver: Frang, W.-H.; Phillips, D. L.; Wang, D.-Q.; Li, Y.-L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154; Hermann, H.; Lohrenz, J. C. W.; Kühn, A.; Boche, G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4109.
- Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno M.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575; Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Shibasaki, M.; Ohno M.; Imai, N.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013.
- Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; Wilson, S. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149; Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584; Denmark, S. E.; O'Connor, S. P.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390; Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215; Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; O'Connor, S. P.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2219.
- Charette, A. B.; Brochu, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367.

22. Charette, A. B.; Juteau, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651; Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081.
23. Imai, N.; Takahashi, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1994**, 177.
24. Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207.
25. Charette, A. B.; Marcoux, J. -F.; *Synlett* **1995**, 1197.
26. Ukaji, Y.; Nishimura, M.; Fujisawa, T.; *Chem. Lett.* **1992**, 61.
27. Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737; Du, H.; Long, J.; Shi, Y.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2827.
28. Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E.; *Org. React.* **2001**, *57*, 1; Rovis, T.; Evans, D. A.; *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *50*, 1; Nishiyama, H.; *Enantiomer* **1999**, *4*, 569; Doyle, M. P.; Forbes, D. C.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; Singh, V. K.; DattaGupta, A.; Sekar, G.; *Synthesis* **1997**, 137; Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 540.
29. Putala, M.; Lemenovskii, D. A.; *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 197; Li, Y.; Huang, J.-S.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4843.
30. Pfaltz, A.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
31. Charette, A. B.; Janes, M. K.; Lebel, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 867.
32. Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239; Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R.; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.
33. Para revisões sobre bis(oxazolinas) em catálise assimétrica, ver: McManus, H. A.; Guiry, P. J.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151; Oliveira, A. R. M.; Simonelli, F.; Marques, F. A.; Clososki, G. C.; Oliveira, M. A. F. C.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 854.
34. Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Scott, M. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 430; Davies, D. L.; Kandola, S. K.; Patel, R. K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 77; Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005; Bedekar, A. V.; Andersson, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4073; Müller, D.; Umbrecht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A.; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232; Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189; Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603; Imai, Y.; Zhang, W. B.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326; Knight, J. G.; Belcher, P. E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1415; Glos, M.; Reiser, O.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045; McManus, H. A.; Guiry, P. J.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151; Fraile, J. M.; García, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Reiser, O.; Vaultier, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6765; Mazet, C.; Köhler, V.; Pfaltz, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4888; Alexander, K.; Cook, S.; Gibson, C. L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7135; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Pozzi, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1191.
35. Para exemplos recentes de bis(oxazolinas) em ciclopropanações, ver: Itagaki, M.; Masumoto, K.; Yamamoto, Y.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3292; Schinnerl, M.; Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765; Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Herreras, C. I.; Legarreta, G.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 101; Díez-Barra, E.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herreras, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Sánchez-Verdú, P.; Tolosa, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 773.
36. Schumacher, R.; Dammast, F.; Reissig, H. -U.; *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 614; Ebinger, A.; Heinz, T.; Umbrecht, G.; Pfaltz, A.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10469; Böhm, C.; Schinnerl, M.; Bubert, C.; Zabel, M.; Labahn, T.; Parisini, E.; Reiser, O.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955; Böhm, C.; Reiser, O.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315; Østergaard, N.; Jensen, J. F.; Tanner, D.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6083.
37. Meng, Q.; Li, M.; Tang, D.; Shen, W.; Zhang, J.; *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **2004**, *711*, 193.
38. Fraile, J. M.; García, J. I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.
39. Honma, M.; Nakada, M.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9007.
40. Tokunoh, R.; Tomiyama, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449; Sato, H.; Kim, Y. S.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2973.
41. Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1005; Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C.; *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1541; Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A.; *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553; Leutenegger, U.; Umbrecht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143.
42. Lyle, M. P. A.; Wilson, P. D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 855; Ito, K.; Katsuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661; Ito, K.; Katsuki, T.; *Synlett* **1993**, 638; Kwong, H.-L.; Lee, W.-S.; Ng, H.-F.; Chiu, W.-H.; Wong, W.-T.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, *21*, 1043.
43. Bayardon, J.; Sinou, D.; Holczknecht, O.; Merics, L.; Pozzi, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2319.
44. Kanemasa, S.; Hamura, S.; Harada, E.; Yamamoto, H.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7985.
45. Zhang, X.-X.; Fuhrmann, P.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10260; Rios, R.; Liang, J.; Lo, M. M. C.; Fu, G. C.; *Chem. Commun.* **2000**, 377.
46. Nishiyama, H.; Park, S. B.; Haga, M.; Aoki, K.; Itoh, K.; *Chem. Lett.* **1994**, 1111; Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223; Nishiyama, H.; Itoh, K.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247; Nishiyama, H.; *Enantiomer* **1999**, *4*, 569; Park, S. -B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 248; Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5536.
47. Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2865.
48. Gao, M. Z.; Kong, D.; Clearfield, A.; Zingaro, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5649.
49. Le Maux, P.; Abrunhosa, I.; Berchel, M.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2569.
50. Iwasa, S.; Tsushima, S.; Nishiyama, K.; Tsuchiya, Y.; Takesawa, F.; Nishiyama, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 855.
51. Simpson, J. H.; Godfrey, J.; Fox, R.; Kotnis, A.; Kacsur, D.; Hamm, J.; Totelben, M.; Rosso, V.; Mueller, R.; Delaney, E.; Deshpande, R. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3569.
52. Marcin, L. R.; Denhart, D. J.; Mattson, R. J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2651.
53. Simonneaux, G.; Le Maux, P.; *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 43; Paul-Roth, C.; De Montigny, F.; Rethoré, G.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *201*, 79; Paul-Roth, C.; Rault-Berthelot, J.; Simonneaux, G.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12169; Ferrand, Y.; Le Maux, P.; Simonneaux, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3829.
54. Lo, W. -C.; Che, C. -M.; Cheng, K. -F.; Mak, T. C. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1205; Zhang, J. -L.; Che, C. -M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1911; Ferrand, Y.; Poriel, C.; Le Maux, P.; Rault-Berthelot, J.; Simonneaux, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1463.
55. Munslow, I. J.; Gillespie, K. M.; Deeth, R. J.; Scott, P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1638; Tang, W.; Hu, X.; Zhang, X.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3075.
56. Zhang, Z.; Yao, X.; Li, C.; Chen, H.; Hu, X.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *43*, 2847; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3501.
57. Bachmann, S.; Furler, M.; Mezzetti, A.; *Organometallics* **2001**, *20*, 2102; Bachmann, S.; Mezzetti, A.; *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3063.
58. Bonaccorsi, C.; Bachmann, S.; Mezzetti, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 845.
59. Miller, J. A.; Jin, W. C.; Nguyen, S. T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2953.
60. Ikeno, T.; Sato, M.; Yamada, T.; *Chem. Lett.* **1999**, 1345; Yamada, T.; Ikeno, T.; Sekino, H.; Sato, M.; *Chem. Lett.* **1999**, 719; Ikeno, T.; Nishizuka, A.; Sato, M.; Yamada, T.; *Synlett* **2001**, 406; Ikeno, T.; Sato, M.; Sekino, H.; Nishizuka, A.; Yamada, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2139; Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yamada, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2151; Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yabushita, S.; Yamada, T.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 517.
61. Fukuda, T.; Katsuki, T.; *Synlett* **1995**, 825; Fukuda, T.; Katsuki, T.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7201.
62. Ito, Y. N.; Katsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603; Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3647; Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T.; *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 79; Uchida, T.; Saha, B.; Batsuki, T.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2521.
63. Saha, B.; Uchida, T.; Katsuki, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 823.
64. Chen, Y.; Zhang, P.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2431.
65. Chen, Y.; Zhang, X. P.; *Synthesis* **2006**, 1697.
66. Chen, Y.; Gao, G. -Y.; Zhang, X. P.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4965.
67. Ishitani, H.; Achiwa, K.; *Synlett* **1997**, 781.
68. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173; Watanabe, N.; Ogawa, T.; Ohtake, Y.; Ikegami, S.; Hashimoto, S.; *Synlett* **1996**, 85.
69. Estevan, F.; Lahuerta, P.; Lloret, J.; Penno, D.; Sanaú, M.; Úbeda, M. A.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4424.
70. Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Hoorn, J. A. A.; Lynch, V.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968.
71. Doyle, M. P.; Zhou, Q. L.; Simonsen, S. H.; Lynch, V.; *Synlett* **1996**, 697; Müller, P.; Grass, S.; Shahi, S. P.; Bernardinelli, G.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4755; Hu, W.; Timmons, D. J.; Doyle, M. P.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 901.
72. Teng, P. -F.; Lai, T. -S.; Kwong, H. -L.; Che, C. -M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 837.
73. Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145.
74. Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779; Müller, P.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243.

75. Shi, W.; Zhang, B.; Zhang, J.; Liu, B.; Zhang, S.; Wang, J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3103; Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181; Müller, P.; Allenbach, F. Y.; Chappellet, S.; Ghanem, A.; *Synthesis* **2006**, 1689; Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725; Davies, H. M. L.; Panaro, S. A.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871; Davies, H. M. L.; Loe, Ø.; *Synthesis* **2004**, *16*, 2595.
76. Para uma descrição das abordagens em síntese assimétrica, ver: Pinheiro, S.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 312.
77. Para uma revisão sobre ciclopropanação de carboidratos, ver: Yu, M.; Pagenkopf, B. L.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321.
78. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353; Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 327.
79. Hoberg, J. O.; Claffey, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2533; Timmers, C. M.; Leeuwenburgh, M. A.; Verheijen, J. C.; Vandermarel, G. A.; van Boom, J. H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 49; Schumacher, R.; Reissig, H. -U.; *Synlett* **1996**, 1121.
80. Dötz, K. H.; Jäkel, C.; Haase, W. -C.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 119.
81. Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, S.; Perrone, C. C.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2671; Ferreira, V. F.; Pinheiro, S.; Perrone, C. C.; Costa, P. R. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 266.
82. Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Alencar, K. G.; Araújo Filho, H. C.; Ferreira, C. M.; Pinheiro, S.; *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 69; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Araújo Filho, H. C.; Pinheiro, S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 67.
83. Pinheiro, S.; Pedraza, S. F.; Peralta, M. A.; Carvalho, E. M.; Farias, F. M. C.; Ferreira, V. F.; *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 901.
84. Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. S.; Jardim, A. H. O.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.
85. Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Díaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165; Borriello, C.; Cucciolo, M. E.; Panunzi, A.; Rufo, F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2467.
86. Holland, D. A.; Laidler, D. J.; Milner, X.; *J. Mol. Catal.* **1981**, *11*, 119.