

O. A. C. Antunes

Departamento de Química Inorgânica - Instituto de Química - UFRJ

Lúcia M. Campos Paiva\*

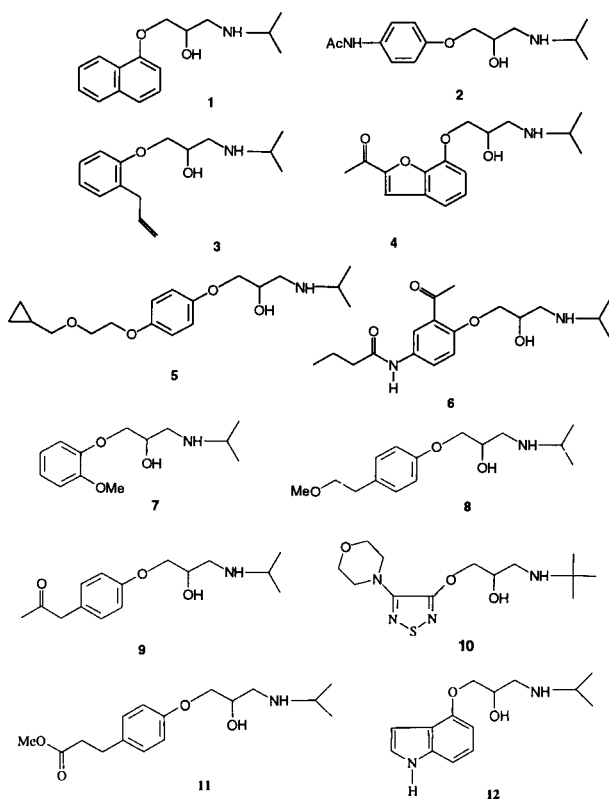
Departamento de Bioquímica - Instituto de Química - UFRJ - C.T. - Bloco A - 21949-900 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 24/10/95; aceito em 11/4/96

**CHIRAL SYNTHESIS OF ARYLOXIPROPANOLAMINES  $\beta$ -BLOCKING AGENTS. An up to date review on the asymmetric synthesis of aryloxipropanolamines  $\beta$ -blocking agents is presented, emphasizing both chemical and enzymatic methodology.**

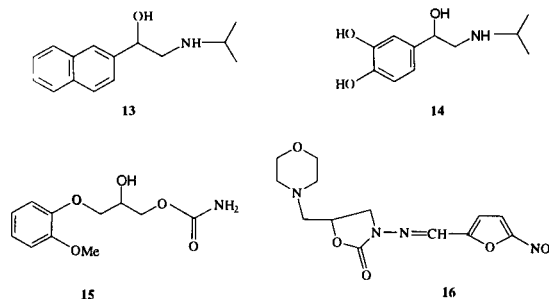
**Keywords:** aryloxipropanolamines;  $\beta$ -blocking agents; asymmetric synthesis.

Os antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -bloqueadores) são fármacos extremamente importantes no tratamento de hipertensão, de cardiopatia isquêmica, de alguns tipos de arritmia e de glaucoma<sup>1</sup>. Muitos deles são derivados do glicerol, como por exemplo, o propranolol (1)<sup>2a</sup>, o practolol (2)<sup>2b</sup>, o alprenolol (3)<sup>2c</sup>, o befunolol (4)<sup>2d</sup>, o betaxolol (5)<sup>2c</sup>, o acebutolol (6)<sup>2f</sup>, o moprolool (7)<sup>2g</sup>, o metoprolol (8)<sup>2h</sup>, o atenolol (9)<sup>2i</sup>, o timolol (10)<sup>2j</sup>, o esmolol (11)<sup>2k</sup> e o pindolol (12)<sup>2l</sup>.



Esta classe de substâncias vem tendo considerável atenção, do ponto de vista farmacológico (e químico), nos últimos anos, seja pelo entendimento de seus mecanismos de ação, seja pelo desenvolvimento de fármacos com maior especificidade<sup>1</sup>.

A pesquisa por drogas com este tipo de estrutura, ariloxipropanolamina, foi consequência do fato de que o pronetalol (13)<sup>2m</sup>, apesar de ser um  $\beta$ -bloqueador efetivo, apresentava algumas desvantagens clínicas. Resultados iniciais demonstraram que o antagonismo aos efeitos do isoproterenol (14) estava restrito a compostos com o resíduo etanolamina<sup>3a</sup>. Estudos estrutura-atividade, resultantes da síntese de análogos, como o propranolol (1) levaram este último a testes clínicos<sup>3a</sup> e à resolução ótica tanto do propranolol (1) como do pronetalol (13)<sup>3b</sup>.



Além disso, nesta primeira fase, a busca de análogos do methocarbamol (15)<sup>2n</sup>, um relaxante muscular, resultou na preparação de uma série de ariloxipropanolaminas, entre as quais o moprolool (7)<sup>4</sup>, de uma série de análogos ( $\beta$ -bloqueadores) do pronetalol (13) e do propranolol (1)<sup>5</sup>, bem como de outros derivados com diferentes atividades, como a furaltadone (16)<sup>6</sup>.

A preparação de furaltadone (16) é importante devido ao fato de que em 1963 Harris<sup>7</sup> relata a síntese assimétrica dos dois enantiômeros deste composto, através de um processo que atualmente chamar-se-ia *chiron approach*<sup>8</sup>. O protocolo de Harris envolve o D-manitol (17a) como produto de partida e está descrito nos esquemas 1 e 2.

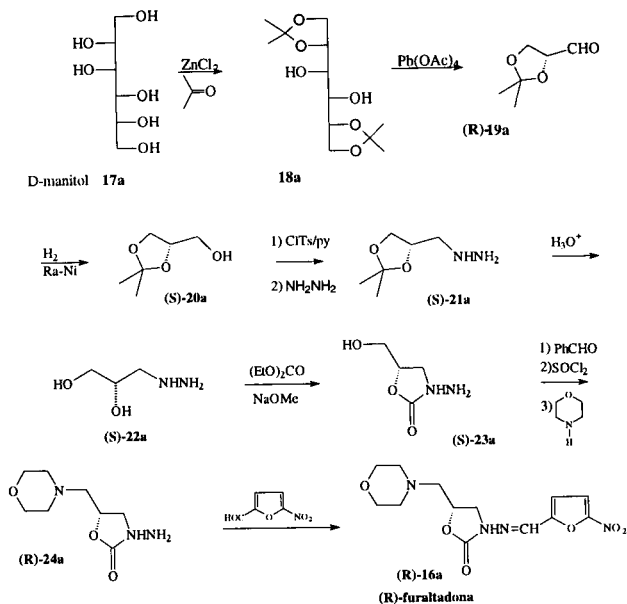
Como pode-se verificar nos esquemas descritos, a correta manipulação de grupos funcionais, utilizando-se o mesmo QUIRON, (R)-19a, permite a obtenção dos dois enantiômeros da furaltadone (16), podendo-se dizer que, com este trabalho nasce, não só o que hoje se chama *chiron approach*, como também a estratégia de síntese enantiodivergente.

A primeira síntese do moprolool (7), foi efetuada por Lundsford *et al.*, na busca de análogos do methocarbamol (15)<sup>4</sup>.

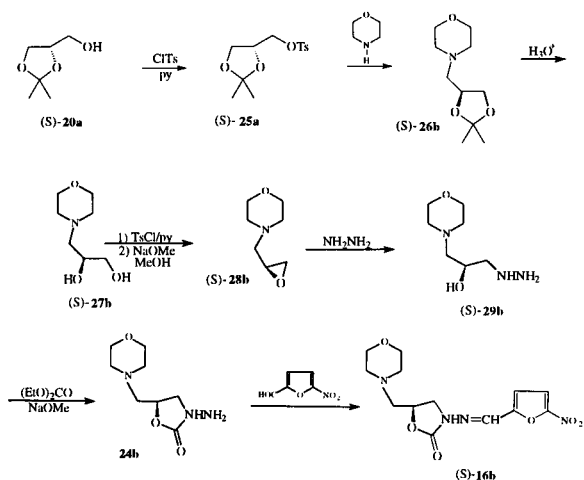
Uma outra síntese racêmica de 7 foi descrita, em 1968, por Ferrari *et al.*<sup>9</sup>, utilizando epícloridrina como produto de partida.

A primeira síntese de propranolol 1<sup>3a</sup>, foi efetuada por Crowther e Smith, em 1968. Análogos de 1 foram obtidos por uma rota alternativa<sup>5</sup>, como descrita por Howe em 1969.

E-mail: lpaiva@vms1.nce.ufrj.br



Esquema 1



Esquema 2

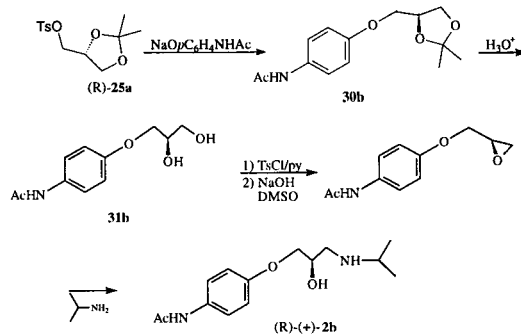
A preparação de acebutolol (**6**)<sup>10a</sup> e análogos (**6**)<sup>10b</sup> foi descrita por Wooldridge *et al* utilizando rotas semelhantes às empregadas na síntese de propranolol (**1**)<sup>3a,5</sup>. Vários análogos de **6**<sup>10b</sup> se mostraram mais de vinte vezes mais ativos no bloqueio de  $\beta$ -receptores cardíacos do que de vasculares.

Já no início da década de 70 sabia-se que enantiômeros de determinada configuração eram mais ativos que outros. No caso do practolol (**2**) o (-)-enantiômero era o mais ativo, e já se sabia que o (+)-propranolol (**1b**) relacionava-se estruturalmente ao ácido (R)-(+)-lático, tendo portanto configuração R. A síntese assimétrica de (+)-practolol<sup>2b</sup>, aplicando-se a metodologia de Harris<sup>7a</sup>, foi efetuada por Danilewicz e Kemp<sup>7b</sup>, em 1973, tendo como consequência a descoberta de esterequímica absoluta do (+)-practolol (**2b**) relacionado ao (R)-O-isopropilidengliceraldeído (**19a**), conforme o esquema 3.

Trabalhos sobre configuração absoluta de  $\beta$ -bloqueadores derivados do glicerol, seja usando Dicroísmo Circular<sup>11a</sup>, seja em métodos clássicos de correlação<sup>11b</sup> e manipulação<sup>11c</sup> foram também publicados.

Ainda na década de 70 foi preparado o alprenolol (**3**)<sup>12a,b</sup> usando-se a metodologia clássica da epícloridrina.

O intenso trabalho metodológico sobre processos de preparação de befunolol (**4**)<sup>13-17</sup>, protegidos por patentes<sup>18</sup>, indicam

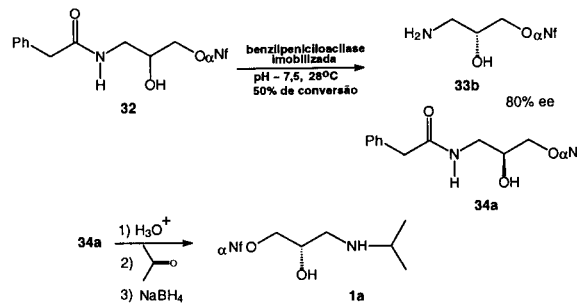


Esquema 3

o quão sério é o trabalho de pesquisa em fármacos, não só na busca do novo, como também da(s) melhor(es) forma(s) de obtê-los. O mesmo pode ser dito para o alprenolol (**3**)<sup>19,20</sup>.

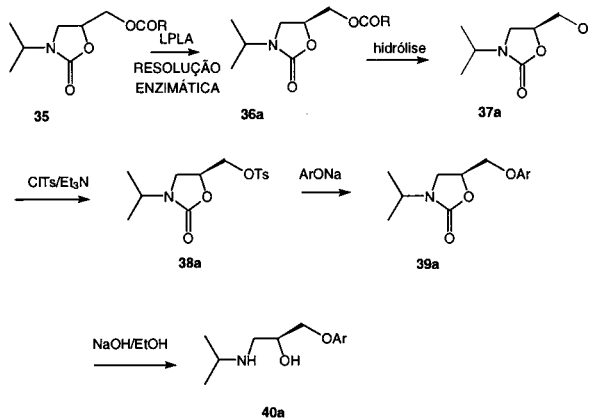
A década de 80 se inicia com trabalhos em busca de  $\beta$ -bloqueadores de curta ação<sup>21</sup>, com outras atividades específicas<sup>22</sup> e/ou novos processos industriais de produção<sup>23-27</sup>. É na década de 80, com a explosão de processos sintéticos e de separação assimétricos, que diversos  $\beta$ -bloqueadores e análogos são obtidos<sup>28a-c</sup> em suas formas quirais. É também durante este período que métodos enzimáticos, em contraposição aos métodos químicos usuais começam a ganhar terreno.

Assim, Fuganti *et al*<sup>29</sup>, em 1986, descrevem a síntese de (S)-(-)-propranolol (**1a**), sua forma ativa farmacologicamente. Neste processo é usada uma hidrolase, a benzilpenicilina imobilizada, para promover a hidrólise enantiosseletiva de um racemato de amidas, conforme o esquema 4.



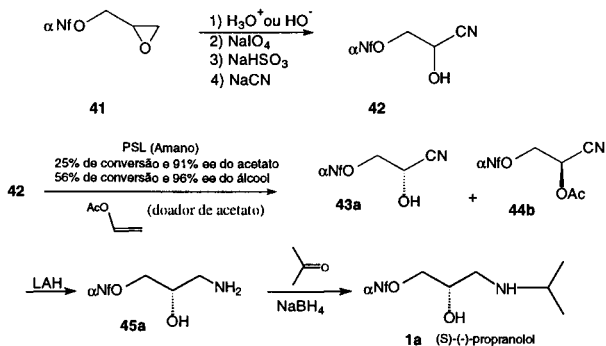
Esquema 4

Uma outra hidrolase, uma lipase (LPLA) é usada por Kan *et al*<sup>30</sup>, na preparação de (S)-ariloxipropranolaminas (esquema 5).



Esquema 5

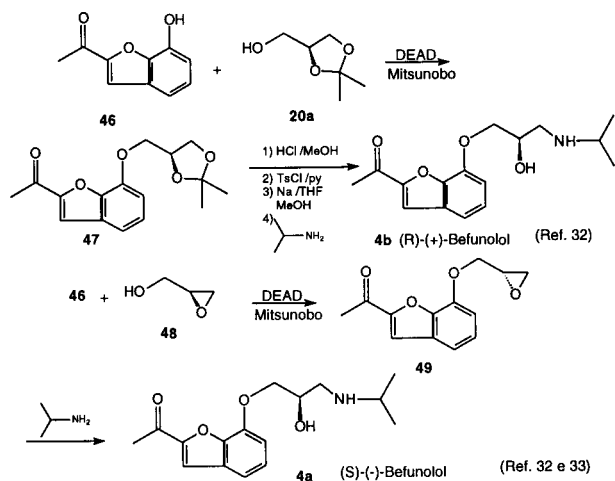
Wang *et al.*<sup>31</sup>, estudando o comportamento de cianidrinas quirais, verificaram que estas eram suficientemente estáveis para serem manipuladas e estocadas sem racemização apreciável. Assim, estes pesquisadores desenvolveram um processo de síntese quiral de ariloxipropanolaminas, baseados neste comportamento (esquema 6).



Esquema 6

Outros processos convencionais de produção deste tipo de  $\beta$ -bloqueadores, racêmicos<sup>31a-c</sup> ou quirais<sup>31c</sup> foram também desenvolvidos nesta época.

Outros processos, utilizando sempre o *quiron* de Harris<sup>7</sup>, foram também descritos<sup>32</sup> (esquema 7).



Esquema 7

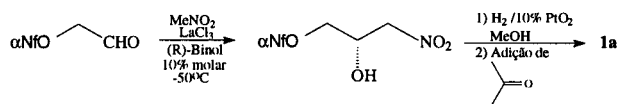
O befunolol (4) tem atraído considerável atenção industrial e inúmeras patentes descrevendo novos processos de sua preparação ou purificação foram concedidas<sup>34</sup>, acontecendo o mesmo com, por exemplo, o acebutolol (6)<sup>35</sup> e o alprenolol (3)<sup>36</sup>.

Mais recentemente, com o advento de ligantes quirais e novos processos de síntese assimétrica envolvendo etapas catalíticas, a reação de Henry<sup>37</sup> foi usada na preparação de (S)-(-)-propranolol (1a), conforme pode ser visto no esquema 8.

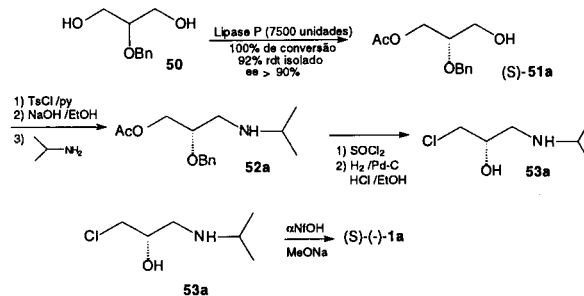
Entretanto, os métodos de preparação de  $\beta$ -bloqueadores na sua forma opticamente ativa têm sido, majoritariamente, baseados em processos enzimáticos.

Terao *et al.*<sup>38</sup> prepararam o (S)-(-)-propranolol (1a) usando um derivado meso do glicerol como produto de partida. Esta forma inteligente de abordagem não limita a conversão a 50%, que é uma das restrições à utilização de hidrolases na resolução de racematos. O processo desenvolvido está descrito no esquema 9.

Esta busca pela produção do isômero S é baseada no fato de

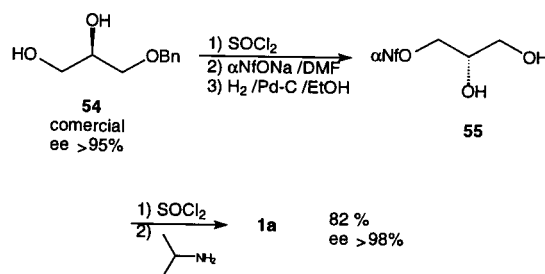


Esquema 8



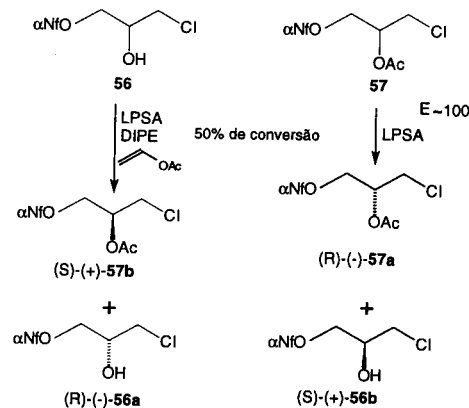
Esquema 9

que este é cerca de 100 vezes mais ativo que o R<sup>39</sup>, *in vitro*. Uma rota de preparação “não enzimática” de 1a foi recentemente descrita<sup>40</sup>. É importante ressaltar que o bloco quiral de construção utilizado (54), comercialmente disponível, pode ser considerado como oriundo de um processo de resolução enzimática. Esta nova preparação de 1a está descrita no esquema 10.



Esquema 10

Bevinakatti e Banerji<sup>41a</sup> desenvolveram um processo onde se usa uma hidrolase (lipase, LPSA) para a resolução do racemato (esquema 11)



Esquema 11

Estes pesquisadores foram capazes de converter tanto (R)-(-)-56a, como (R)-(-)-57a, no (S)-(-)-propranolol (1a). No entanto, declararam-se incapazes de efetuar a resolução direta

de ( $\pm$ )-**1a**, usando hidrolases. Para que isto fosse realizado foi necessário o trabalho de Chen *et al*<sup>41b</sup> que, questionando o modelo chave-fechadura, desenharam derivados de ( $\pm$ )-**1a** adequados à hidrólise, identificando fatores estéricos no substrato cruciais para uma boa frequência de rotação enzimática e diferenciação enantiomérica. É também neste trabalho onde melhor está descrita a determinação de **E**, razão das constantes de velocidade de formação dos dois enantiômeros.

Nos últimos quinze anos um dos mais significativos avanços na síntese assimétrica foi o uso de enzimas como catalisadores<sup>42</sup>.

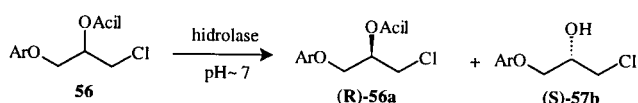
Duas classes de enzimas são as mais utilizadas com este propósito:

- desidrogenases<sup>42,43-45,46</sup>
- hidrolases

As hidrolases, *e.g.* lipases, são as mais utilizadas por não necessitarem de coenzimas, o que barateia muito o processo. Alguns protocolos utilizam leveduras e outras preparações enzimáticas brutas o que também contribui para baratear o uso deste tipo de enzimas. Algumas aplicações mais recentes envolvem a resolução de derivados contendo fósforo<sup>47</sup>, de derivados dos ácidos crisantênicos<sup>48</sup> e malônicos<sup>49</sup> e de *cis*-1,2-diésteres cíclicos<sup>50</sup>.

Todavia, é o grupo de Schneider que parece dominar a tecnologia do uso de hidrolases, não só em termos de elaboração de protocolos, como também na escolha cuidadosa de alvos. Assim é que, em 1989, Schneider e colaboradores descrevem protocolos do uso de lipases e sua aplicação a diésteres e diálcoois cíclicos<sup>51</sup>, conseqüência de trabalhos anteriores em hidrólise<sup>52 a, b</sup>, onde estabelece-se o uso de uma auto-bureta para manter o pH constante (e, conseqüentemente pode-se, via volume de base adicionado, acompanhar-se a conversão que, na resolução de racematos, não pode ultrapassar 50%).

É também o grupo de Schneider o responsável pelo uso de lipases de *Pseudomonas* sp e são eles que propõem e utilizam, acetato de vinila, na reação de acetilação, tornando-a irreversível<sup>53</sup>. Outras pesquisas deste grupo envolveram resolução de diferentes racematos e trabalhos em compostos meso<sup>54 a- f</sup>. É dentro desta linha de trabalho que foram desenvolvidos protocolos de uso de lipases e perfis de suas atividades<sup>54 g, h</sup>, que culminaram com suas aplicações em  $\beta$ -bloqueadores, iniciando-se esta etapa com substâncias relacionadas a ariloxipropanolaminas<sup>55-57</sup>. Numa abordagem preliminar a hidrólise de race-matos do tipo **56** foi estudada<sup>55</sup> (esquema 12).



Esquema 12

O que se pretendia neste trabalho<sup>55</sup> era encontrar o biocatalisador adequado à preparação do intermediário quiral (bloco quiral de construção), necessário à produção dos  $\beta$ -bloqueadores quirais. Lipases de *Mucor miehei* e de *Pseudomonas* sp forneceram (R)- **56a** em ee > 96%, **E** > 100, em conversões de 50%.

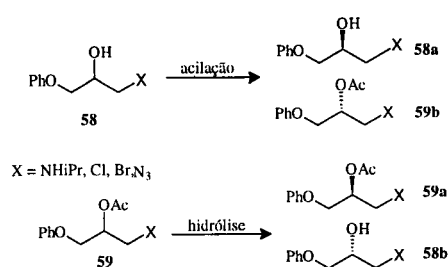
Na segunda fase desta abordagem enzimática<sup>56</sup> foram escolhidos como alvo os racematos **60** e **61** (esquemas 13 e 14).

Quando X = NHiPr não ocorreu reação. Porém os outros substratos foram adequados, sendo o melhor deles aquele em que X = Cl. Estes blocos de construção quirais foram convenientemente convertidos em ariloxipropanolaminas (esquema 14).

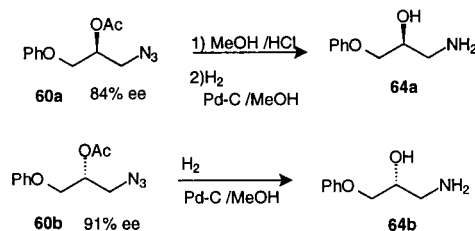
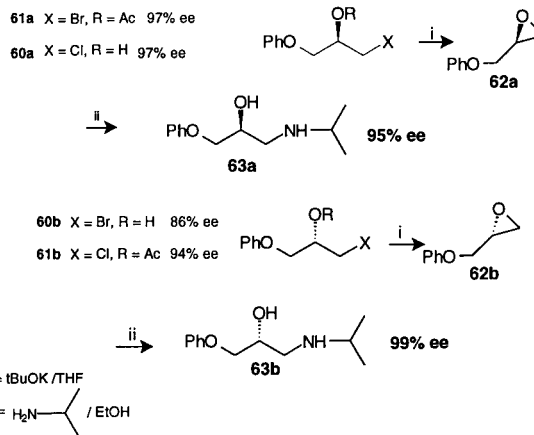
A preparação de moprolool (**7**), alprenolol (**3**), altenolol (**9**), practolol (**2**), propranolol (**1**), entre outros, na forma (S), farmacologicamente ativa, foi efetuada logo depois (esquema 15).

Os ee e os **E** variaram dependendo do grupo aril. A *o*-substituição levou a um forte decréscimo na atividade específica o que resultou em longos tempos de reação.

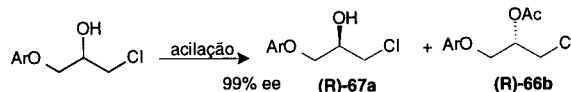
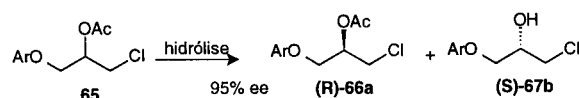
Quando aril igual a *p*-nitrofenil não houve reação. A



Esquema 13



Esquema 14



Esquema 15

substituição nucleofílica do cloro pela amina necessária leva a formação de uma série de derivados ariloxipropanolamínicos  $\beta$ -bloqueadores, em ambas as suas formas enantioméricas, com razoáveis rendimentos e bons excessos enantioméricos.

A determinação de excessos enantioméricos para estas substâncias têm sido baseada em CLAE e, de uma forma geral os procedimentos descritos podem ser usados em rotina, sendo a única restrição o custo das colunas quirais<sup>55-59</sup>.

Muito importante para a síntese deste tipo de compostos são os protocolos de epoxidação<sup>60,61,62</sup> e de dihidroxilação de Sharpless, que proporcionam a funcionalização quiral de olefinas, sendo o processo de epoxidação já aplicado neste tipo de compostos<sup>62</sup>.

Não obstante os esforços de diferentes grupos de pesquisas,

utilizando as mais diferentes metodologias para a síntese assimétrica de  $\beta$ -bloqueadores do tipo ariloxipropanolaminas, há ainda muitos acessos a estas drogas nas suas formas farmacologicamente ativas (eutômeras), i.e., com configuração S, que precisam ser investigadas, muito embora diferentes processos, enzimáticos ou não, tenham sido publicados<sup>63</sup> e outras abordagens<sup>64-66</sup> possam vir a ser exploradas.

Recentemente Gonçalves *et al*<sup>67</sup> reportou a utilização de um eficiente sistema acoplado com desidrogenases, visando a reciclagem de NAD<sup>+</sup>, objetivando a síntese do 2R,3-fluor-lactato de metila, bloco de construção quiral adequado à preparação de  $\beta$ -bloqueadores.

## REFERÊNCIAS

- Goodman-Gilman, A.; Rell, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., Eds; *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 8<sup>th</sup> ed., Macmillan Publishing Co.; 1985.
- Budavari, S; O'Neil, M. J; Smith, A; Heckelman, P. E., Eds.; *The Merck Index*; 11<sup>th</sup> ed., Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ-USA, 1985; <sup>a</sup>7852; <sup>b</sup>7703; <sup>c</sup>311; <sup>d</sup>1032; <sup>e</sup>1204; <sup>f</sup>13; <sup>g</sup>6172; <sup>h</sup>6072; <sup>i</sup>879; <sup>j</sup>9374; <sup>k</sup>3648; <sup>l</sup>7412; <sup>m</sup>7802; <sup>n</sup>5903.
- <sup>a</sup>Crowther, A. F.; Smith, L. H.; *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1009. <sup>b</sup>Howe, R; Rao, B. S.; *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1118.
- Lundsford, C. D.; Mays, R. P.; Richmann, Jr, J. A.; Murphey, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1166.
- Howe, R.; *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 642.
- US Pat. 2 802 002, **1987**.
- <sup>a</sup>Harris, H. D.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 745; <sup>b</sup>Danilewicz, J. C.; Kemp, J. E. G.; *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 168.
- Hanessian, S.; *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford (UK) 1983.
- Ferrari G.; Ferrini, R; Casagrande, C.; *Boll. Chim. Farm.* **1968**, *107*, 234.
- <sup>a</sup>Wooldridge, K. R. H.; *Experientia* **1972**, *28*, 1404; <sup>b</sup>Basil, B; Clarck, J. R.; Coffee, E. C. J.; Jordan, R.; Loveless, A. H.; Pain, D. L.; Wooldridge, K. R. H.; *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 399.
- <sup>a</sup>Nelson, W. L.; Powell, M. L.; Wennerstrom, J. E.; *J. Org. Chem.* **1978**, *26*, 4907; <sup>b</sup>Itoh, K; Igarashi, T; Ikemoto, M; Nagahara, M; Nakanishi, T; *Yakugaku Zasshi* **1978**, *98*, 297; <sup>c</sup>Eur.Pat.Appl. 7605 **1980**; <sup>d</sup>Swiss Appl. 78/8145 **1978**.
- <sup>a</sup>Simon, I. B; Vvedenskii, V. P.; Levshina, I. I.; Chekman, I. S.; Shchechenko, Z. P.; *Khim.-Farm.Z.* **1974**, *8*, 7; <sup>b</sup>Japan Kokai 77/03 027 **1977**.
- <sup>a</sup>Japan Pat. Appl. 75/126534, **1975**. <sup>b</sup>Ger. Offen. 2635064, **1977**.
- <sup>a</sup>Japan Kokai 74/41 358, **1974**; <sup>b</sup>Japan Kokai 74/38 665, **1974**.
- Japan Kokai 74/36 664, **1974**.
- Japan Kokai 74/43 960, **1974**.
- Japan Kokai 74/43 961, **1974**.
- <sup>a</sup>Ger. Offen. 2223184, **1972**; <sup>b</sup>Japan Kokai 74/42 664, **1974**; <sup>c</sup>Japan Kokai 82/40 479, **1982**.
- <sup>a</sup>PCT Int. Appl. WO 90/08 128, **1990**; <sup>b</sup>Japan Kokai 78/ 68 739, **1978**; <sup>c</sup>Japan Kokai 76/39 637, **1976**.
- Japan Kokai 72/15 942, **1972**.
- W. Erhardt, P. W; Woo, C. M; Gorczynski, R.; Anderson, W. G.; *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1402.
- Kam, S-T; Matier, W. L.; Mai, K. X.; Barcelon-Yang, C.; Borgman, R. J.; O'Donnell, J. P.; Stampfli, H. F.; Sum, C.; Anderson, W. G.; Gorczynski, R. J.; Lee, R. J.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1004.
- Ger. Offen. 3039848, **1981**.
- Japan Kokai 82/26 676, **1982**.
- <sup>a</sup>Japan Kokai 82/67 544, **1982**; <sup>b</sup>Japan Kokai 58/194 844, **1983**.
- Japan Kokai 58/103 343, **1983**.
- Japan Kokai 82/02 246, **1982**.
- <sup>a</sup>Japan Kokai 62/135 450, **1987**; <sup>b</sup>Japan Kokai 61/161 226, **1986**; <sup>c</sup>Eur. Pat. Appl. EP 197 766, **1986**; <sup>d</sup>US Appl. 719 776, **1985**.
- Fuganti, C.; Grasselli, P.; Seneci, P. F.; Servi, S.; Casati; P.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2061.
- Kan, K.; Miyama, A.; Hamaguchi, S.; Oshashi, T; Watanabe, K.; *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 207.
- <sup>a</sup>Leftheris, K.; Goodman, M.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 216. <sup>b</sup>El Ashmanoy, M. B.; Lissavetzky, J.; *Arch. Pharm. (Weihem)* **1991**, *324*, 45; <sup>c</sup>Manoury, P. M.; Binet, J. L.; Rousseau, J.; Lefèvre-Borg, F. M.; Caverio, I. C.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1003.
- Nakano, J.; Mimura, M.; Hayashida, M.; Fujii, M.; Kimura, K.; Nakanishi, T; *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1399.
- Nakano, J.; Mimura, M.; Hayashida, M.; Kimura, K.; Nakanishi, T; *Heterocycles* **1983**, *20*, 1975.
- <sup>a</sup>Japan Kokai 58/103 380 **1983**; <sup>b</sup>Eur. Pat. Appl. EP 89 037, **1983**; <sup>c</sup>Japan Kokai 58/170 775, **1983**.
- Ger. Offen. DE 3544172, **1987**.
- Japan Kokai 58/103 343, **1983**.
- <sup>a</sup>Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855. <sup>b</sup>Shibasaki, M.; Sasai, H.; *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 972.
- Terao, Y.; Murata, M.; Achiva, K.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5173.
- <sup>a</sup>Federal, H. J.; *Chemtech* **1993**, *23*, 24; <sup>b</sup>Nelson, W. L.; Burke, T. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3641; <sup>c</sup>Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.
- Carlson, P. H. J.; Aase, K; *Acta Chim. Scand.* **1993**, *47*, 737.
- <sup>a</sup>Bevinakatti, H. S.; Banerji, A. A.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5372; <sup>b</sup>Chen, C.-S.; Gou, D.-M.; R. Shieh, W.-R.; Liu, Y.-C.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3281.
- <sup>a</sup>Jones, J. B.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351. <sup>b</sup>Hummel, W.; Kula, M.-R. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *184*, 1-13; <sup>c</sup>Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071-1140; <sup>d</sup>Faber, K. "Bio-transformations in Organic Chemistry"; Springer: Berlin, 1992. <sup>e</sup>Kvittingen, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8253-8274; <sup>f</sup>Wong, C.-H.; Whitesides, G. W. "Enzymes in Synthetic Organic Chemistry"; Elsevier: Oxford, 1994; <sup>g</sup>Azerad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 17-51; <sup>h</sup>Fang, J.-M.; Lin, C.-H.; Bradshaw, C. W.; Wong, C.-H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 967.
- Hirschbein, B. L.; Whitesides, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4458.
- Kim, M.-J.; Whitesides, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2959.
- Pereira, D. A.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E.G.O. *J. Biotechn.* **1994**, *34*, 43.
- Paiva, L. M. C. *Tese de Doutorado*, Depto. Bioquímica, IQ, UFRJ. 1992.
- Ger. Offen. 3727247, **1989**.
- Schneider, M.; Engel, N.; Boensmann, H.; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 52.
- Schneider, M.; Engel, N.; Boensmann, H.; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 54.
- Schneider, M.; Engel, N.; Hoenicke, P.; Heinemann, G.; Goerisch, H.; *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 55.
- Ader, U.; Breitgoff, D.; Klein, P.; Laumen, K. E.; Schneider, M.P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1793.
- <sup>a</sup>Crout, D. H. G.; Gaudet, V. S. B.; Laumen, K.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 808; <sup>b</sup>Laumen, K.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem.*

- Commun.* **1986**, 1298.
53. Laumen, K.; Breitgoff, D.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1459.
54. <sup>a</sup>Laumen, K.; Breitgoff, D.; Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 148; <sup>b</sup>Van der Eycken, J.; Vandewalle, M.; Heinemann, G.; Laumen, K.; Schneider, M. P.; Kredel, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 306; <sup>c</sup>van Almsick, A.; Buddrus, J.; Hönicke-Schmidt, P.; Laumen, K.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1391; <sup>d</sup>Laumen, K.; Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 49; <sup>e</sup>Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Perkin I* **1990**, 2359; <sup>f</sup>Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 49; <sup>g</sup>Berger, M.; Schneider, M. P.; *Biotechnology Lett.* **1991**, 13, 641; <sup>h</sup>Goergens, U.; Schneider, M. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1064.
55. Ader, U.; Schneider, M. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 201; Ader, U.; Andersch, P.; Berger, M.; Goergens, U.; Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1165; Ader, U.; Andersch, P.; Berger, M.; Goergens, U.; Seemayer, R.; Schneider, M. P.; *Indian J. Chem. Sect. B* **1993**, 32, 145.
56. Ader, U.; Schneider, M. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 205.
57. Ader, U.; Schneider, M. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 521.
58. Ader, U.; Muschalek, V.; Schneider, M. P.; *Chirality* **1993**, 5, 554.
59. Bargmannleyder, N.; Truffert, J. C.; Tambute, A.; Caude, M.; *J. Chromatogr. A* **1994**, 666, 27; Hollenhorst, T.; Blaschke, G.; *J. Chromatogr.* **1991**, 585, 329; Straka, R. J.; Johnson, K. A.; Marshall, P. S.; Rimmel, R. P.; *J. Chromatogr.* **1990**, 530, 83; Persson, B.-A.; Balmer, K.; Lagerstrom, P.-O.; Schill, G.; *J. Chromatogr.* **1990**, 500, 629.
60. <sup>a</sup>Jorgensen, K. A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 515. <sup>b</sup>Sakaki, J.; Sugita, Y.; Sato, M.; Kaneko, C.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 434; <sup>c</sup>Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3527; <sup>d</sup>Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 113; <sup>e</sup>Goument, B.; Duhamel, L.; Mauge, R.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 171.
61. <sup>a</sup>Park, C. Y.; Kim, B. M.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1003; <sup>b</sup>Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Heutung, J.; Kawanami, Y.; Lubben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4585; <sup>c</sup>Ogino, Y.; H. Chen, H.; Manoury, E.; Shibata, T.; Beller, M.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5761; <sup>d</sup>Wang, L.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7568; <sup>e</sup>Xu, D. Q.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7570; <sup>f</sup>Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
62. Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3710.
63. <sup>a</sup>Schiaffella, F.; Fringuelli, R.; Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Angeli, P.; Maruchi, G.; *Farmaco* **1990**, 45, 1299; <sup>b</sup>Huber, D.; Ehrhardt, J. D.; Decker, N.; Himber, J.; Andermann, G.; Leclerc, G.; *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3197; <sup>c</sup>Takeshita, M.; Yaguchi, R.; Akutsu, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1369; <sup>d</sup>Brizzi, V.; Brufani, M.; Filocamo, L.; Bruni, G.; Fiaschi, A. I.; *Farmaco* **1992**, 47, 953; <sup>e</sup>Jordan, C. G. M.; Quigley, J. M.; Timoney, R. F.; *Int. J. Pharm.* **1992**, 84, 175; <sup>f</sup>Gelo, M.; Sunjic, V.; *Synthesis(Stuttgart)* **1993**, 855.
64. <sup>a</sup>Atarashi, S.; Tsurumi, H.; Fugiwara, T.; Hayakawa, I.; *J. Heteroc. Chem.* **1991**, 28, 329; <sup>b</sup>Simpson, P.; Tschäen, D.; Verhoeven, T. R.; *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 1705; <sup>c</sup>Wallbaum, S.; Martens, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1093; <sup>d</sup>Brunel, J. M.; Maffei, M.; Buono, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2255; <sup>e</sup>Periasamy, M.; Kanth, J. V. B.; Prasad, A. S. P.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 6411.
65. <sup>a</sup>James, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Grabowski, J. J.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 763; <sup>b</sup>Nevalainen, V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1441; <sup>c</sup>Cho B. T.; Chun, Y. S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1539; <sup>d</sup>Froelich, O.; Bonin, M.; Ouirion, J. C.; Husson, H. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2335; <sup>e</sup>Quallich, G. J.; Woodall, T. M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785. <sup>f</sup>Linney, L. P.; Self, C. R.; <sup>g</sup>Williams, I. H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 813; <sup>h</sup>Romagnoli, R.; Rous, E. C.; Hiemstra, H.; Moolenaar, M. J.; Sepeckamp, W. N.; Kaptein, B.; Shoemaker, H. E.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1087.
66. <sup>a</sup>Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3387; <sup>b</sup>Brisset, H.; Gourdel, Y.; Pellon, P.; Lecorre, M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4523; <sup>c</sup>Imamoto, T.; *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, 51, 223; <sup>d</sup>Sawamura, M.; Kuwano, R.; Ito, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 111; <sup>e</sup>Brown, J. M.; Lloydjones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 866.
67. Gonçalves, L. P. B.; Antunes, O. A. C.; Pinto, G. F.; Oestreicher, E. G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, no prelo.