

Eliezer J. Barreiro

Departamento de Fármacos - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Cidade Universitária - CP 68006 - 21944-910 - Rio de Janeiro - RJ

Vitor. F. Ferreira

Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - Universidade Federal Fluminense - Campus do Valonguinho - 24020-150 - Niterói - RJ

Paulo R. R. Costa

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Centro de Ciências da Saúde - Bl H - Cidade Universitária - Universidade Federal do Rio de Janeiro - 21944-590 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 17/6/96; aceito em 23/1/97

PURE ENANTIOMERIC SUBSTANCES: THE QUESTION OF CHIRAL DRUGS. The thalidomide disaster, in the 60's, is the most painful reminder of the importance of chirality for biological activity. After this episode, much attention has been devoted to study the correlations between toxicological and pharmacological properties and chirality. Actually, to get a licence for a new chiral drug in EUA, European community and Japan, it is necessary to study the biological properties of each enantiomer independently. This article presents an overview about the importance of the chirality of organic compounds and its relationships with biological activity, asymmetric synthetic methodologies and market.

Keywords: chiral technology; asymmetric synthesis; drugs chirality.

INTRODUÇÃO

A análise da literatura publicada nos últimos anos em revistas científicas de química orgânica, química farmacêutica, farmacologia e outras áreas afins, evidencia um crescente interesse por substâncias enantiomericamente puras (SEP)¹. Esta tendência pode ser observada tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial. Atualmente a maior demanda por SEP provém principalmente da indústria farmacêutica, seguida pela indústria de defensivos agrícolas. Visto que estes segmentos industriais usam principalmente matérias-primas de origem sintética, pode-se constatar, como resposta a esta demanda, um grande desenvolvimento de metodologias visando a preparação, em laboratório, de SEP. A origem desta demanda está intrinsecamente ligada ao número crescente de estudos relacionando propriedades biológicas com quiralidade molecular².

Os principais aspectos acadêmicos e a importância econômica deste tema serão abordados neste artigo.

QUIRALIDADE, ATIVIDADE ÓTICA, PUREZA ÓTICA E RESOLUÇÃO

Dizemos que uma substância é **óticamente ativa**, quando a sua estrutura molecular tridimensional não é sobreponível a sua imagem especular. Assim, a quiralidade é uma propriedade molecular e está relacionada à ausência na molécula, de um eixo alternante de Simetria (S_n), que inclui um plano ($\sigma = S_1$) ou um centro ($i = S_2$) de simetria^{3,4}.

Por exemplo, o ácido láctico possui em sua estrutura um **centro quiral**, o átomo de carbono substituído por quatro grupos diferentes. Neste caso, dois arranjos tridimensionais são possíveis e guardam entre si a relação de imagens especulares (Figura 1).

Assim, o ácido (D)-(R)-(-)-láctico (produzido pelo nosso organismo no metabolismo anaeróbico da D-glicose) e o (L)-(S)-(+)-láctico (não natural) são chamados de **enantiômeros**.

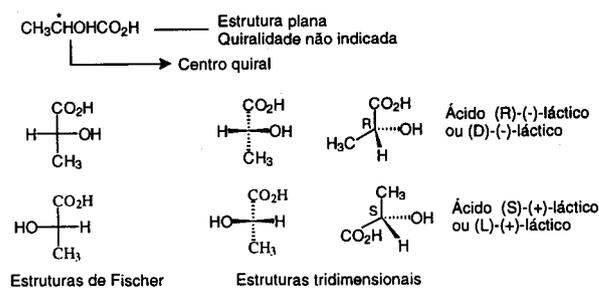


Figura 1. Representações dos enantiômeros (R) e (S) do ácido láctico.

Já no caso do ácido éster alênico mostrado na figura 2, embora não existam centros quirais, a estrutura tridimensional apresenta um eixo quiral e dois arranjos espaciais são possíveis, guardando entre si a relação de imagens especulares e sendo portanto enantiômeros³.

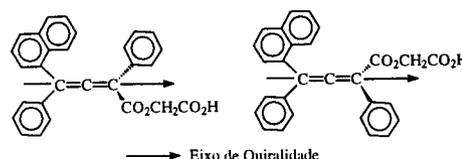


Figura 2. Representações dos enantiômeros de um derivado alênico quiral.

Consideremos agora o ácido tartárico (Figura 3), onde dois centros quirais estão presentes na estrutura. Neste caso, três isômeros óticos são possíveis, o ácido (R,R)-(+)-tartárico, o ácido (S,S)-(-)-tartárico, enantiômeros entre si, e o ácido *meso*-tartárico,

e-mail: eliezerb@pharma.ufrj.br
e-mail: cegvito@vm.uff.br
e-mail: PRRCOSTA@nppn.ufrj.br.

oticamente inativo (possui um plano de simetria). Ao compararmos a estrutura do ácido meso com as estruturas dos ácidos levógiro e dextrógiro observamos que a configuração em um dos átomos de carbono quiral é idêntica, enquanto ao nível do outro carbono quiral é imagem especular. Como consequência o ácido meso é um **diastereoisômero** tanto do ácido dextrógiro quanto do levógiro.

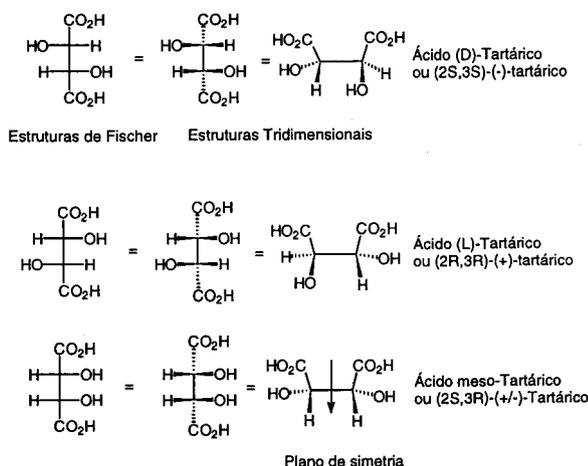


Figura 3. Representações e nomenclatura dos estereoisômeros do ácido tartárico.

É importante observar os dados da tabela 1 onde são comparadas as propriedades físicas dos três isômeros do ácido tartárico. Os ácidos enantioméricos (2R,3R)-tartárico e (2S,3S)-tartárico possuem propriedades físicas idênticas, exceto pelo desvio do plano da luz polarizada, onde a magnitude do desvio é idêntica, porém os sinais são contrários. Entretanto, quando se comparam os seus dados com os do ácido (2R,3S)-tartárico, com o qual têm uma relação diastereoisomérica, observa-se que todas as propriedades físicas são agora diferentes. Podemos concluir que, na ausência de um elemento quiral externo, enantiômeros não podem ser diferenciados. Por outro lado, diastereoisômeros são diferenciáveis mesmo na ausência de um elemento quiral externo.

Tabela 1. Os isômeros do ácido tartárico e suas propriedades físicas.

Ácido Tartárico	Ponto de fusão (°C)	Solubilidade em água (g /100 mL a 25°C)	Rotação ótica (α)
(2R,3R)	170	147	+11,98
(2S,3S)	170	147	-11,98
meso (2R,3S)	140	120	zero
racemato	205	25	zero

Assim, será impossível separar os enantiômeros do ácido tartárico por cristalização em água, embora esta técnica permita separar o ácido *meso* deste par de enantiômeros. Entretanto, ao reagirmos esta mistura de enantiômeros com uma amina oticamente pura observamos que a mistura de sais produzidos são diastereoisômeros (imagens especulares na parte ácida e idênticas na parte básica). Esta mistura pode ser facilmente separada por cristalização em água pois este par de sais tem

Nota: R e S é a forma mais comum de se estabelecer a configuração absoluta. Sua designação é em função de uma ordem de prioridade pré estabelecida (Cahn-Ingold-Prelog).

D e L referem-se a esteroquímica de carboidratos e amino-ácidos.

solubilidade diferentes. Tratamento com base forte dos sais diastereoisoméricos assim separados, regenera a amina e o carboxilato do ácido, o qual reverte ao ácido carboxílico por tratamento com ácido mineral. Este procedimento chama-se resolução³.

Os seres vivos são formados, em grande parte, por substâncias orgânicas quirais de baixo peso molecular, e por macromoléculas constituídas de monômeros quirais. Em adição à quiralidade dos monômeros e como consequência delas, as macromoléculas apresentam uma quiralidade resultante do arranjo tridimensional em suas estruturas terciárias⁵. Alguns exemplos são mostrados na tabela 2. Como consequência de sua estrutura molecular quiral, os seres vivos são capazes de diferenciar pares de enantiômeros.

O RECONHECIMENTO DE ENANTIÔMEROS PELOS SERES VIVOS

Os xenobióticos, inclusive fármacos, quando ingressam na biofase, passam por diferentes fases, a saber: a) absorção; b) distribuição; c) complexação com macromoléculas protéicas do plasma sanguíneo; d) interação com bioreceptores específicos; e) metabolização; f) eliminação.

Quando este xenobiótico é um fármaco quiral, os seus enantiômeros são discriminados pelo organismo em todas as fases mencionadas. A razão para este reconhecimento reside na quiralidade dos sistemas biológicos, que, como afirmado anteriormente, são constituídos de unidades oticamente puras e ao interagirem com um par de enantiômeros formam dois complexos diastereoisoméricos (mesma quiralidade ao nível do sistema biológico e quiralidade oposta ao nível do xenobiótico) com diferentes propriedades físico-químicas (Figura 4)⁶⁻⁸.

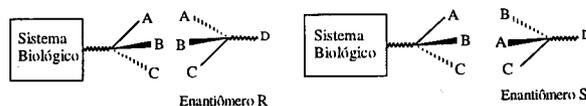


Figura 4. Complexos diastereoisoméricos formados pela interação entre um receptor quiral e um par de enantiômeros.

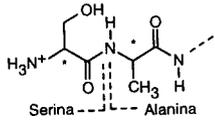
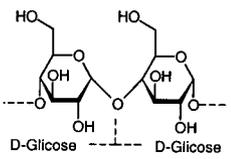
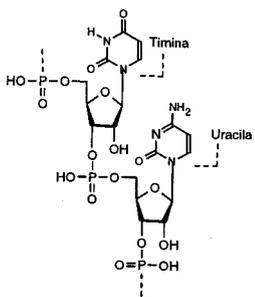
Consideremos, por exemplo, uma glicoproteína presente na membrana celular e responsável pelo transporte ativo de substâncias para o interior da célula. Quando a substância a ser transportada é quiral, cada um dos enantiômeros será absorvido com velocidades diferentes. Em outras palavras, os dois complexos diastereoisoméricos formados neste caso (glicoproteína + par de enantiômeros) podem modificar distintamente a biomembrana⁷, conduzindo conseqüentemente à permeabilidades diferentes.

Quando considera-se uma proteína responsável pelo transporte de substâncias, a sua interação com um par de enantiômeros leva a dois complexos diastereoisoméricos de estabilidades diferentes, o que traduzirá uma distribuição diferente destes enantiômeros na biofase.

Por outro lado, consideremos as enzimas envolvidas no metabolismo como as citocromo P₄₅₀-dependentes do retículo microsomal hepático. A interação da enzima com o par de enantiômeros a ser metabolizado leva a formação de dois complexos diastereoisoméricos. A partir destes complexos, dois estados de transição diastereoisoméricos, logo de energias diferentes, se desenvolvem. Conseqüentemente as velocidades de metabolização, e portanto as meias-vidas do par de enantiômeros em questão, serão diferentes⁸.

Por fim, um par de enantiômeros ao interagir com um bioreceptor específico conduz, do mesmo modo, à formação de complexos diastereoisoméricos. Como resultados podemos considerar as seguintes possibilidades: a) os enantiômeros terão ação agonista idênticas, porém com atividades intrínsecas diferentes; b) um enantiômero é agonista e o outro antagonista; c) somente um dos enantiômeros mostra afinidade pelo receptor considerado^{9,10}.

Tabela 2. Quiralidade resultante do arranjo tridimensional de monômeros quirais.

Monômero Quiral	Estrutura Simplificada do Polímero	Estrutura Terciária do Polímero
α -Amino-ácido		Proteínas Estruturadas enoveladas
Monossacarídeo		Polissacarídeos, glicoproteínas, glicoconjugados, etc Estruturas enoveladas
Ribonucleosídeo		RNA(s) Estruturas em dupla hélice

Pelo exposto observa-se que a discriminação de enantiômeros está presente nos diversos níveis de interação com o sistema biológico. Assim, no caso de fármacos, as conseqüências da quiralidade sobre os comportamentos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, toxicocinéticos e toxicodinâmicos, responsáveis pelo perfil global das propriedades farmacoterapêuticas dos medicamentos, podem ser facilmente compreendidas. Alguns exemplos selecionados de fármacos quirais são mostrados na tabela 3.

O mesmo fenômeno está também envolvido no reconhecimento molecular, pelo organismo, do aroma e sabor. Sabe-se que estas propriedades organolépticas são extremamente dependentes da quiralidade. Por exemplo, a (R)-carvona, um monoterpene natural, tem um odor de hortelã enquanto que (S)-carvona tem cheiro de alcavária. Já o adoçante artificial não calórico aspartame, com a configuração absoluta (S,S) tem sabor doce, enquanto que o seu epímero (S,R) tem sabor amargo (Figura 5)¹¹.

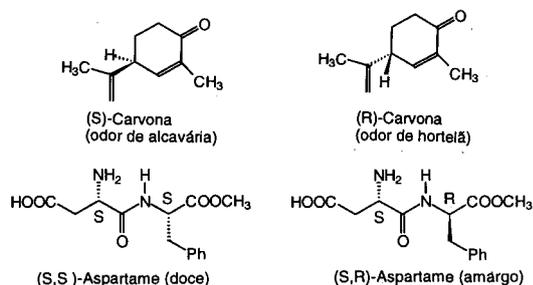


Figura 5. Configuração absoluta e resposta biológica.

A questão da quiralidade também é muito importante na comunicação entre os insetos. Esta se dá geralmente através de

substâncias voláteis exaladas na atmosfera, que são reconhecidas somente por indivíduos da mesma espécie. Estas substâncias são chamadas de feromônios¹². Diversos feromônios apresentam centros quirais em suas estrutura e freqüentemente apenas um dos enantiômeros é o responsável pela comunicação entre os insetos, embora possa ocorrer eventualmente que pares de enantiômeros sejam igualmente ativos ou que misturas de enantiômeros sejam mais ativas que os mesmos individualmente.

As razões deste reconhecimento molecular estão relacionadas às interações **supramoleculares** entre o xenobiótico e os receptores biológicos. Estas interações têm a sua origem em forças de Van der Waals, interações dipolo-dipolo, interações eletrônicas e pontes de hidrogênio. Difícilmente um par de enantiômeros estabelecerá com um determinado bioreceptor um mesmo número de interações. Um exemplo didático é o modelo de Beckett para o receptor da epinefrina (Figura 6). A (R)-(-)-epinefrina, um dos nossos neurotransmissores adrenérgicos, pode estabelecer, segundo este modelo, três tipos de interação com o bioreceptor (orbitales, dipolo-dipolo e ponte de hidrogênio), enquanto que para o outro enantiômero, (S)-(+)-epinefrina, a interação por ponte de hidrogênio com o bioreceptor deixa de ocorrer. Como conseqüência, o isômero (R) tem mais afinidade com o receptor sendo mais ativo do que o isômero (S)¹³.

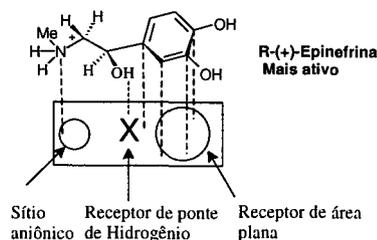


Figura 6. Modelo de Beckett proposto para o receptor da epinefrina.

QUIRALIDADE MOLECULAR E ATIVIDADE BIOLÓGICA: TALIDOMIDA, UM PONTO DE PARTIDA

Considerou-se durante muito tempo que numa mistura racêmica biologicamente ativa, um dos enantiômeros seria responsável pela ação (**eutômero**) e o outro inativo (**distômero**). Foi preciso que ocorresse a tragédia da talidomida (Figura 7) para que o assunto fosse reavaliado. Em 1961, o desastre ocorrido com a comercialização deste fármaco como mistura racêmica, mostrou, de forma dramática, os perigos desta concepção. Mais tarde evidenciou-se que o isômero (R) da talidomida tem propriedades sedativas e hipnóticas, enquanto que o isômero (S) possui adicionalmente propriedades teratogênicas (Figura 7)¹⁴. O uso da talidomida na forma racêmica, por gestantes, resultou no nascimento de 12.000 crianças deformadas, fora os natimortos. No Brasil até hoje o problema existe, pois não há um controle efetivo da produção de talidomida, que ainda é muito utilizada no tratamento da hanseníase. Recentemente foi evidenciado que ambos isômeros da talidomida podem apresentar propriedades teratogênicas, em função de epimerização 'in vivo' do centro quiral¹⁵.

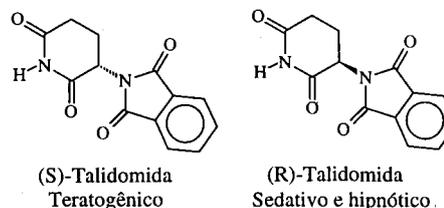
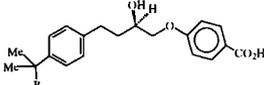
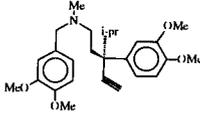
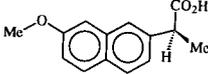
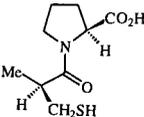
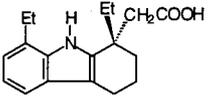
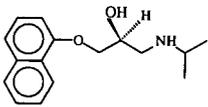


Figura 7. Isômeros óticos da talidomida.

Tabela 3. Alguns importantes medicamentos quirais disponíveis no mercado².

Nome	Estrutura	Config. do Eutômero	Uso Clínico	Fabricante ^a
LIFIBROL		R	Hipercolesteromia	Klinge Pharma GmbH
VERAPAMIL		S	Hipertensão; angina, arritmias	Knoll, FRG
NAPROXENO		S	Antiinflamatório não esteroidal	Sintex
CAPTOPRIL		S,S	Anti-hipertensivo (inibidor ACE)	Squibb
ETODOLAC		S	Antiinflamatório não esteroidal	Ayerst
PROPANOLOL		S	β -Bloqueador, antianginal, anti-hipertensivo, arritmia cardíaca	I.C.I, UK

a) Substâncias de origem sintética.

O episódio da talidomida promoveu um grande desenvolvimento nos estudos relacionando propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, toxicocinéticas e toxicodinâmicas com a quiralidade e como consequência, um grande conjunto de informações neste domínio é disponível, embora para muitos medicamentos de uso corrente em clínica, nenhum estudo com os enantiômeros isolados tenha sido relatado. Atualmente, entre os 100 medicamentos mais vendidos no mundo, 20 são quirais e comercializados em suas formas enantiomericamente puras, enquanto que outros 17 de estrutura quiral são comercializados como mistura racêmica¹⁵.

FÁRMACOS QUIRAIS: UMA TENDÊNCIA DO MERCADO

A história da química orgânica mostra que em meados do século passado sua principal motivação foi o estudo de produtos naturais, em especial das plantas que eram usadas na terapêutica de então¹⁶. Até o início do século XIX os principais alcalóides presentes nestas plantas já haviam sido isolados sob forma pura (Tabela 4). Data desta época o início da química farmacêutica ou química medicinal, quando o p-aminobenzoato foi sintetizado e introduzido em terapêutica como anestésico local em substituição à cocaína.

Com o desenvolvimento da química farmacêutica, devido aos avanços da química orgânica sintética, da enzimologia, da farmacologia, dentre outras disciplinas, estabeleceu-se a concepção de que a atividade biológica de uma determinada substância, natural ou não, se devia a sua estrutura molecular. A partir de substâncias biologicamente ativas usadas como protótipo, em grande parte produtos de origem natural, estu-

Tabela 4. Produtos naturais descobertos no século XIX.

Produto Natural	Ano	Autor
-Morfina	1817	Sertuner
-Brucina	1819	Pelletier e Caventou
-Atropina	1831	Hesse
-Codeína	1832	Robiquet
-Ácido Cinâmico	1834	Dumas e Peligot
-Tirosina	1846	Liebig
-Papaverina	1848	Merck
-Cocaína	1859	Niemann

dos da relação entre estrutura química e atividade farmacológica permitiram que se descobrissem novas moléculas que guardavam a sub-unidade estrutural responsável pela atividade biológica. O desenvolvimento desta estratégia conduziu ao planejamento e desenvolvimento de novas substâncias bioativas¹⁷. Como resultado desta tendência, as substâncias de natureza sintética passam a predominar no arsenal terapêutico em substituição aos produtos naturais, constituindo-se hoje em dia em cerca de 75% do seu total. Exceção feita aos fármacos semi-sintéticos, produzidos a partir de matérias-primas naturais (antibióticos¹⁸, hormônios esteroideais¹⁹, glicosídeos cardíacos²⁰), a maioria entre os demais fármacos foram produzidos, estudados e licenciados para a venda em suas formas racêmicas²¹, visto que os métodos de Síntese Assimétrica disponíveis até então não eram muito eficientes e os custos para a resolução de racematos eram altos e oneravam substancialmente a produção industrial. Assim, durante décadas, a questão da quiralidade e conseqüentemente

da pureza ótica foi um fator negligenciado pela comunidade científica e pela indústria farmacêutica.

Atualmente a "Food and Drug Administration"-USA (FDA) e outros órgãos semelhantes da comunidade Européia e do Japão estabeleceram novos protocolos que devem ser seguidos para a liberação de uma nova droga, em especial se a sua estrutura for quirais^{22,23}. O uso de uma mistura racêmica para novos medicamentos só é permitido se todos os ensaios clínicos e toxicológicos forem realizados com cada enantiômero isoladamente e comparados com aqueles envolvendo a mistura racêmica²⁴. O efeito destes novos protocolos foi imediatamente refletido no tempo e no custo para a liberação de uma nova droga, que totalizava no passado *ca.* US\$ 20 milhões atingindo no presente soma superior a US\$ 150-250 milhões.

Surpreendentemente, a comunidade acadêmica bem como a maioria dos livros textos de farmacologia e toxicologia, usados como referência em universidades brasileiras tem dado pouca atenção à questão. Recentemente a revista Ciência Hoje dedicou um número especial (nº 89, v.15, 1993) à questão dos medicamentos no Brasil, indústria farmacêutica e as patentes²⁵⁻²⁶ e em nenhum ponto dos artigos publicados existe qualquer referência sobre o problema das drogas quirais, apesar de fazer referência ao problema da talidomida.

ASPECTOS MERCADOLÓGICOS

"... O Brasil é um país onde o mercado farmacêutico é dominado por multinacionais e, portanto, não tem o poder político de cuidar da saúde de sua população". Esta afirmação de Barreiro¹⁶, retrata fielmente a situação estratégica do mercado químico brasileiro. Esse mercado é fortemente dependente de dois setores: o setor farmacêutico e o setor de defensivos agrícolas. Em 1989 tivemos para o setor químico a importação de US\$ 2,3 bilhões. A maioria dos produtos importados foram utilizados pelas multinacionais, que controlam cerca de 70-80% da produção brasileira de medicamentos²⁶. Em adição, diversas doenças erradicadas no chamado primeiro mundo são objeto de menor ou nenhuma atenção por parte dos laboratórios multinacionais. O quadro no Brasil é dramático considerando que 70% da população, principalmente nas áreas mais pobres, não tem acesso a nenhum tipo de medicamento²⁶.

Em contraste com esta situação, os países exportadores de medicamentos vem investindo fortemente em novas tecnologias visando a produção de medicamentos mais eficientes e seguros. Uma das preocupações destes países diz respeito a substituição do uso de racematos por matérias-primas enantiomericamente puras na fabricação de medicamentos²⁷. Além da maior qualidade farmacêutica dos medicamentos elaborados com matérias-primas enantiomericamente puras, esta estratégia está efetivamente ligada à manutenção de seus mercados. Na medida em que as patentes de vários fármacos licenciados como racematos estão expirando, a preparação destas substâncias em forma óticamente pura pode ser repatenteada.

Atualmente existem vários fármacos quirais no mercado mundial (Tabela 5) que ou já foram licenciadas na forma enantiomericamente pura (antibióticos, captopril, enalapril) ou tiveram recentemente suas tecnologias antigas substituídas por novas sínteses assimétricas (naproxeno, terfenadina, ditiagem, etc.)¹⁵. No caso das drogas que foram desde o início comercializadas em suas formas enantiomericamente puras, dificilmente será permitido o licenciamento de um derivado na forma de mistura racêmica.

O mercado atual estimado para drogas quirais está em torno de US\$ 18 bilhões (Tabela 5). Entretanto, com as novas regulamentações do FDA²⁸ e órgãos semelhantes no Japão e na Comunidade Européia sobre drogas racêmicas e a expiração da vigência das patentes de várias drogas racêmicas, este mercado pode atingir a faixa de US\$ 40 bilhões em poucos anos.

Tabela 5. Alguns fármacos quirais e suas vendas em 1990 por classe terapêutica.

Item	Droga	Vendas em 1990 (US\$)Xbilhões
1	Antibióticos quirais	6,360
2	Captopril e Enalapril	2,980
3	Levostatin	0,751
4	Ditiagem	0,746
5	Cefadroxil	0,690
6	Timolol	0,297
7	Deprenil	0,141
8	Metildopa	0,140
9	Etambutol	0,045
10	Outros	5,850
	Estimativa Atual	18 bilhões
	Estimativa Futura	40 bilhões

A QUESTÃO DA TROCA DE TECNOLOGIA

Uma indústria farmacêutica que deseje fazer a troca de tecnologia de suas drogas racêmicas tem duas alternativas: montar uma equipe de especialistas em síntese assimétrica e desenvolver nova metodologia para a troca ou contratar uma empresa especializada na área de tecnologia quiral (terceirização). É importante ressaltar que este é um nicho de mercado emergente para pequenas empresas altamente especializadas. Porém, são empresas que dependem da demanda das indústrias farmacêuticas.

Até o momento as grandes companhias farmacêuticas não tem demonstrado interesse em fazer, elas próprias, a troca de tecnologia de seus produtos. Nesse meio tempo estão aparecendo pequenas empresas nesta área. Como o desenvolvimento de uma nova droga tem um custo estimado em US\$ 150-250 milhões e tempo previsto entre 12-13 anos e a troca de tecnologia um custo entre US\$ 3-5 milhões e tempo de 4-5 anos, estas companhias estão preferindo esta última opção que é economicamente mais acessível e amplia a vigência de suas patentes.

O cenário mundial mostra que este tipo de serviço é controlado principalmente por duas empresas: Chiros Co. (Cambridge, Ingl.) e Sepracor (Massachusetts, USA). Ambas divulgam estarem aptas a desenvolver novos processos de obtenção de insumos quirais, conforme ilustrado na tabela 6. Esta última, recentemente, obteve licença para usar a hidroxilação assimétrica de Jacobsen, a epoxidação de Sharpless e a resolução cinética da Tanabe Seiyaku Co. (separação de derivados do α -glicidil para o Ditiagem) como metodologia de síntese de insumos ou fármacos quirais.

Tabela 6. Atividades desenvolvidas pela empresa Sepracor (Marlborough, Mass., EUA).

DROGA	CLIENTE
(S)-Atenolol (β -bloqueador)	ICI
(S)-Nitrendipina (anti-hipertensivo)	Miles lab
(R) e (S)-Fluoxetina (antidepressivo)	Eli Lilly & Co
(S)-Zopiclone (sedativo)	Rhône Poulenc
(S)-Terfenadina (antiestamínico)	Marion Merrel Dow
(R)-Albuterol (antiasmático)	Schering Co.
(S)-Flurbiprofeno (NSAID)	Upjohn Co.
(S)-Ketoprofeno (NSAID)	Wyeth-Ayestt

Além das companhias químicas que comercializam serviços de troca de tecnologia, existe um número considerável de em-

presas (Tabela 7) que se especializaram na comercialização de produtos quirais ("chiral fine chemicals"), tais como, auxiliares, catalisadores e intermediários quirais (blocos quirais).

Tabela 7. Empresas especializadas na comercialização de intermediários e auxiliares quirais.

Fornecedores de Auxiliares Quirais	
Callery Chem Co.	Pittsburghy, EUA
Chiron Lab.	Trondheim, Noruega
CU Chemie Vetikar	Lahr, Alemanha
Oxford Asymmetry	Abigdon, Inglaterra
Zeeland Chemicals	Michigan, EUA
Newport Synthesis	Dublin, Irlanda
Bend Research	Oregon, EUA
Intermediários Quirais ("Fine Chemicals")	
DSM	Andemo, EUA
Degusa corp.	Washington, EUA
Arco Chemicals	Andemo, USA
Kaneka Co.	Osasko, Japão
Lonza Group	Basel, Suíça
Zambo Grou	Milão, Itália
Zaneca Co.	Manchester, Inglaterra
Celgene	N.J., EUA
Bayley Bend Research	Oregon, EUA
Genzyme Corp.	Massachusetts, EUA

A troca para uma tecnologia quiral oferece várias vantagens para a indústria farmacêutica, como resumido na tabela 8. As únicas limitações à sua implantação são os custos de alguns procedimentos utilizados em síntese assimétrica e a não disponibilidade, em quantidades e preços adequados, de matérias-primas quirais de fontes vegetais.

Tabela 8. Vantagens obtidas com a troca de tecnologia de um fármaco racêmico.

Custo operacional	Custo com a toxicologia
-Aumenta a capacidade do reator	-Menor número de testes toxicológicos
-Diminui a quantidade de efluentes	-Menor custo para liberação
-Diminui o uso de reagentes e solventes	-Menor número de metabólitos

Efetivamente, do ponto de vista do consumidor, medicamentos preparados a partir de SEP seriam mais saudáveis, visto que em muitos casos a metade da dose utilizada com a mistura racêmica produziria o efeito terapêutico desejado.

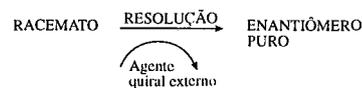
PREPARAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ENANTIOMERICAMENTE PURAS: UM DESAFIO PARA A QUÍMICA ORGÂNICA

A preparação de uma molécula orgânica exige, na elaboração da estratégia, um cuidadoso planejamento preliminar, onde os diferentes estágios envolvendo a construção das ligações C-C, traduzam uma seqüência sintética viável. Por exemplo, a compa-

tabilidade dos diferentes grupos funcionais presentes deve ser previamente considerada objetivando transformações quimiosseletivas e as reações escolhidas para a formação de novos centros quirais devem ser estereosseletivas. A síntese em multietapas de qualquer substância orgânica pode ser inicialmente abordada com ajuda da inteligência artificial que maximiza as possibilidades da análise retrosintética. Esta ferramenta contribui para uma análise mais completa, com identificação de um maior número de rotas sintéticas alternativas, cujas viabilidades somente podem ser consideradas, mais precisamente, pelo químico sintético^{3,4,29}.

Os blocos estruturais de partida definirão, na maioria das vezes, a exequibilidade da rota sintética programada, agregando critérios de elegância, versatilidade, seletividade e eficiência. Quando a substância a ser sintetizada tem por finalidade o emprego farmacêutico como medicamento, a preparação específica de um único e desejável enantiômero, aquele responsável pelo melhor perfil terapêutico (eutômero) é tanto desejável quanto atualmente necessária. A escolha da metodologia a ser empregada para este objetivo merece alguns comentários.

O mais antigo entre os métodos de obtenção de SEP, a resolução de racematos (Figura 8), envolve a intervenção de um produto óticamente puro, que não é consumido no processo, conduzindo geralmente ao isolamento do enantiômero desejado em alto grau de pureza ótica, porém com um rendimento químico máximo de 50%. No caso 1, os enantiômeros interagem com um suporte quiral, produzindo espécies diastereoisoméricas que apresentam velocidades de migração diferente no suporte considerado. No caso 2, um dos enantiômeros é quimicamente transformado com maior velocidade que o outro. A formação de estados de transição diastereoisoméricos entre o par de enantiômeros e o reagente quiral ou enzima é o fenômeno responsável pelas diferentes velocidades de reação. No caso 3, a mistura de diastereoisômeros obtida por derivatização do par de enantiômeros, é separada (cristalização, destilação ou cromatografia) e o agente de resolução é removido e reciclado.



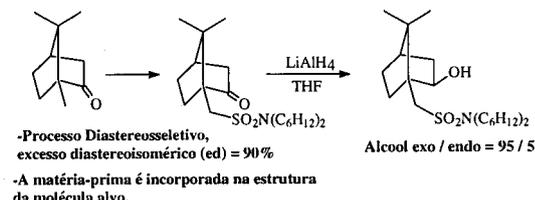
- 1 - SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DOS ENANTIÔMEROS USANDO SUPORTES QUIRAIS
- 2 - RESOLUÇÃO QUÍMICA OU ENZIMÁTICA DOS ENANTIÔMEROS
- 3 - TRANSFORMAÇÃO DOS ENANTIÔMEROS EM DIASTEREISÔMEROS

Figura 8. Possibilidades de obtenção de SEP a partir de racematos.

Em adição aos métodos de resolução, SEP podem ser preparadas por duas estratégias sintéticas distintas (Figura 9). No primeiro caso utiliza-se produtos naturais enantiomericamente puros e baratos (blocos quirais) como matéria-prima, incorporando-os na estrutura da molécula alvo. Neste caso, a fonte de quiralidade não é reciclada e o processo é chamado de **síntese diastereosseletiva**, pois a partir da quiralidade presente na matéria-prima, novos centros quirais são diastereoisomericamente introduzidos.

Já no segundo caso, a estratégia é denominada de **síntese assimétrica** e utiliza matérias-primas pro-quirais que são transformadas em produtos quirais de forma **enantiosseletiva**. Uma vez que o primeiro centro quiral é introduzido, as etapas posteriores são de natureza diastereosseletiva. Estes processos são mediados por auxiliares quirais que podem estar quimicamente, porém transitoriamente, ligados ao substrato, ou simplesmente presentes no meio reacional (e neste caso podem ser utilizados de forma catalítica), sendo, em ambos os casos, recuperados ao final do processo. Quando usamos um auxiliar quiral covalentemente ligado ao substrato, o processo inicialmente **diastereosseletivo** torna-se **enantiosseletivo** quando o

1- Blocos Quirais como Matéria-Prima



2- Substâncias Pro-Quirais como Matéria-Prima

a) Uso de Auxiliares quirais, b) Uso de catalisadores e reagentes quirais

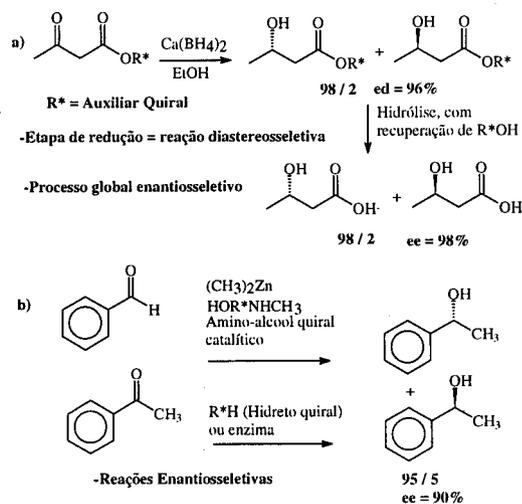


Figura 9. Obtenção de SEP por síntese estereosseletiva.

auxiliar é removido. Mesmo quando o auxiliar de quiralidade está presente no meio reacional em quantidades catalíticas e sem estar covalentemente ligado ao substrato, usualmente se complexa com ele ativando-o para a reação. No complexo formado, as faces pro-quirais do substrato são agora de natureza diastereotópica e podem ser diferenciadas por um reagente aquiral. Como durante o processo de isolamento o auxiliar quiral (usualmente chamado nestes casos de ligante quiral) é removido, obtém-se como produto um enantiômero puro ou opticamente enriquecido. Este processo é denominado **enantiosseletivo**. As reações de catálise química assimétrica são semelhantes às reações catalisadas por enzimas e os **excessos enantioméricos** (e.e. = % do enantiômero 1 - % do enantiômero 2) obtidos são atualmente da mesma ordem das reações enzimáticas (ee > 98%). Processos enantiosseletivos também podem ser obtidos pelo uso de reagentes quirais, porém nestes casos a fonte de quiralidade é mais dificilmente reciclada.

Como poderemos observar a seguir, as diversas estratégias apresentadas para a preparação de SEP tem sido utilizadas industrialmente e a escolha da mais adequada para a solução de um determinado problema depende de uma série de fatores governados pela estrutura da molécula alvo.

A resolução ou a separação cromatográfica deve ser introduzida na síntese o mais breve possível pois ao trabalhar-se com enantiômeros puros pode-se diminuir a quantidade de reagentes usados, aumentar a capacidade do reator, diminuir a quantidade de efluentes agressivos ao meio ambiente e aumentar a possibilidade de reciclagem do agente de resolução. Dentro desta filosofia o mais indicado é que isômero indesejável possa ser transformado no outro isômero.

A resolução cinética é uma técnica onde um dos enantiômeros sofre uma reação química ou enzimática preferencial. Normalmente, as resoluções cinéticas reportadas, envolvendo o uso de enzimas, produzem um grau de estereosseletividade acima de 90% de e.e. em condições brandas e pH neutros. Uma gran-

de vantagem no uso desta técnica está no fato de que há grande disponibilidade de enzimas no mercado, com bons preços e muitas destas enzimas podem ser empregadas na presença de solventes orgânicos^{33,34}.

Um grupo de enzimas extremamente úteis industrialmente são as hidrolases, que promovem a hidrólise enantiospecífica de ésteres enantioméricos ou hidrolizam de forma estereosseletiva substâncias meso contendo funções ésteres pro-quirais. Estas esterasas e lipases tem aplicações sintéticas importantes, principalmente em termos industriais, por não necessitarem de co-fatores/co-enzimas e terem baixa especificidade em termos de substrato. Algumas esterasas isoladas de fungos tem preços acessíveis e apresentam bons índices de enantiospecificidade, viabilizando seu emprego industrialmente³⁵⁻³⁷.

Uma classe terapêutica importante, tanto pelo elevado consumo, quanto pela relevância clínica, são os anti-inflamatórios não esteroidais (NSAI). Estas substâncias pertencem ao grupo dos ácidos aril ou heteroarilcarboxílicos e os seus principais representantes são os ácidos (S)-arilpropínicos, eutômeros de diferentes NSAI da sub-classe dos profenos. A hidrólise enzimática de ésteres racêmicos correspondentes permite a obtenção do eutômero em elevado e.e.. Este processo tem sido empregado, utilizando uma enzima isolada de uma variedade de *Candida sp.*, para a obtenção industrial do (S)-ibuprofeno (Figura 10)³⁸.

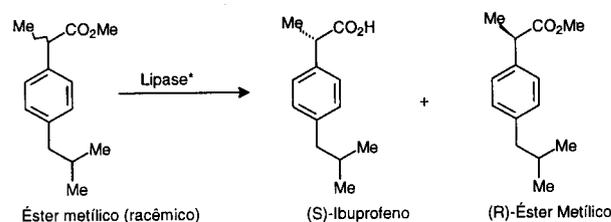


Figura 10. Resolução cinética na obtenção de (S)-Ibuprofeno.

Uma outra alternativa é o emprego de microorganismos para a realização de reações enantiosseletivas³⁹, como por exemplo na preparação industrial do (S)-atenolol⁴⁰, importante β -bloqueador, fármaco útil no controle de quadros de hipertensão, através de uma epoxidação de olefinas com *Pseudomonas oleovorans* (Figura 11)⁴¹.

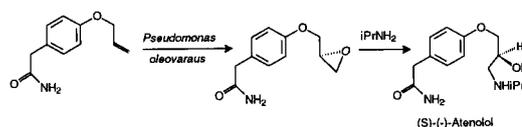


Figura 11. Obtenção de (S)-(-)-atenolol por epoxidação microbiológica.

Iniciar uma síntese com substâncias naturais quirais e abundantes, como por exemplo açúcares^{42,43}, amino ácidos⁴⁴, terpenos⁴⁵, etc, deve seguir o mesmo raciocínio anterior, ou seja, o ideal é a sua utilização nas etapas iniciais do processo sintético. Usar produtos sintéticos quirais de baixo peso molecular oriundos das indústrias de química fina ("pequenos blocos quirais") também é uma alternativa que vem crescendo atualmente, a partir do fato que muitas indústrias estão se especializando na comercialização destas substâncias⁴⁶. No exemplo a seguir, a (L)-prolina, um amino-ácido obtido industrialmente por síntese assimétrica e portanto disponível em grandes quantidades a custos razoáveis, foi transformado no medicamento captopril, um importante anti-hipertensivo (Figura 12)^{47,48}.

A síntese assimétrica utiliza auxiliares, reagentes ou catalisadores quirais preparados a partir de produtos naturais abundantes como fonte para a transferência de quiralidade^{41,49-51}. Em especial, o uso dos catalisadores quirais mimetiza, do ponto de

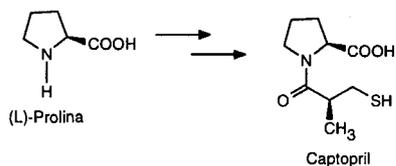
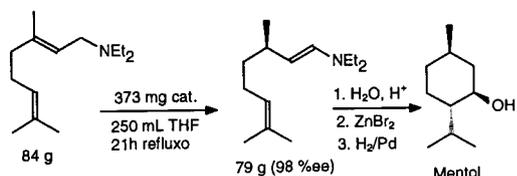


Figura 12. Obtenção de captopril via matéria-prima quiral.

vista mecanístico, os procedimentos enzimáticos, conduzindo a uma amplificação da quiralidade. Por exemplo, este fenômeno pode ser observado nas sínteses do l-mentol (processo Takasago)^{52,53} e de um derivado acetilado da fenilalanina (amino ácido)^{22,41,54,55} mostrados na figura 13.



cat. = [(p)-Binap](COD)Rh]ClO₄

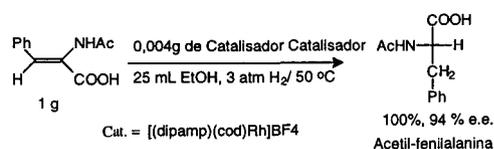


Figura 13. Hidrogenação assimétrica com catalisador quiral.

Como pudemos observar, dependendo do alvo a ser atingido numa síntese, uma das estratégias disponíveis para a obtenção de SEP pode ser utilizada^{56,57}.

TENDÊNCIAS ATUAIS

Muitos entre os antigos fármacos quirais licenciados⁵⁸ são comercializados como misturas racêmicas, e nem sempre se conhece qual é o isômero ativo (eutômero). Estima-se que vários fármacos, incluindo desde substâncias ativas no sistema nervoso central até antivirais, são candidatos a troca de tecnologia (Tabela 9).

Em função da tendência atual que consagrou o uso de SEP em medicamentos, defensivos agrícolas, fragrâncias e flavorizantes, a atividade de pesquisa em síntese assimétrica já ocupa lugar destacado no panorama da Química Orgânica contemporânea, devendo ser introduzida, em breve, nas grandes indústrias.

O volume de vendas de fármacos quirais vem experimentando um acentuado crescimento, totalizando em 1993 cerca de 35,6 bilhões de dólares (Figura 14), num mercado mundial total estimado em 235 bilhões de dólares⁵⁹. Atualmente, cerca

de 20% das 95 drogas mais vendidas nos EUA são enantiomericamente puras¹⁵.

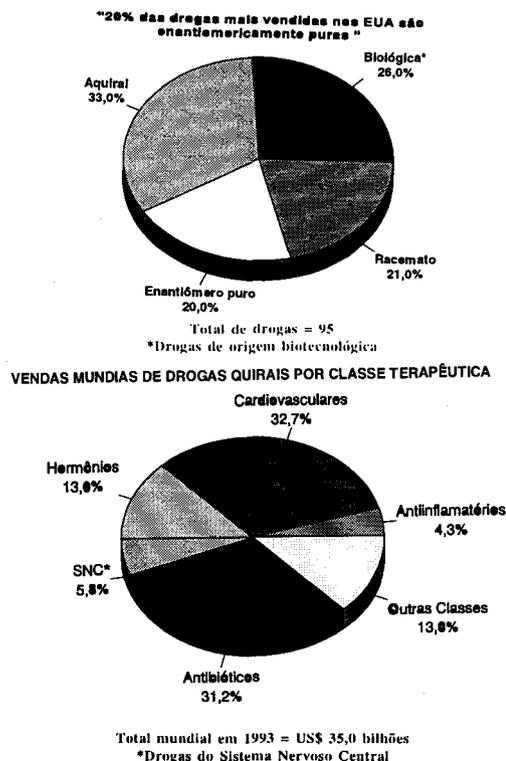


Figura 14. Venda mundial de drogas quirais por classe farmacêutica¹⁵.

Pode-se observar que a comercialização de agentes cardiovasculares atingiu o montante de 11,3 bilhões de dólares em 1993, superando os antibióticos, geralmente obtidos de fontes biológicas e posteriormente quimicamente modificados, que em 1992 ocupavam o primeiro lugar entre as drogas quirais mais vendidas no mundo. Cabe destacar que entre os agentes cardiovasculares encontram-se sobretudo substâncias de origem sintética, o que indica que a obtenção de fármacos quirais por via sintética cresceu, superando a utilização de processos biológicos (*i.e.* biotecnológicos, fermentativos e extrativos) como fonte de SEP de emprego terapêutico no arsenal moderno.

O naproxeno (Tabela 4, terceira entrada), um antiinflamatório não-esteroidal (NSAI), descoberto em 1970 por Harrison e colaboradores nos Laboratórios Syntex, chegou a ocupar a liderança em vendas em 1989 representando 24% do mercado desta classe terapêutica que totalizava naquele ano 1,5 bilhão de dólares, compreendendo as 19 drogas NSAI mais empregadas no mundo (Tabela 4)^{60,61}. O mercado de agentes NSAI, estimado para o ano de 1993, atingia 2,3 bilhões de dólares tendo sido

Tabela 9. Algumas drogas comercializadas como racematos e candidatas à troca de tecnologia^{15,58}.

Cardiovasculares	Sistema Nervoso Central	Antiinflamatórios e Analgésicos	Outros
Atenolol	Dobutamina	Cicloprofeno	Antivirais
Bisprolol	Meclizina	Corticoesteróides	Hormônios
Bufuralol	Toxaton	Fenoprofeno	Terfenadina
Indenolol	Tomoxetina	Ketoprofeno	Astemizol
Sotalol	Lorazepan	Flurbiprofeno	Metaproteranol
Verapamil	Tomoxetina	Esteróides	Ciclobutírol
Nitrendipina	Ketamina	Corticoesteróides	Ciclopentolato
Cravedilol	Zoplicona	Pirprofeno	Albuterol

a) Fonte C&EN, Product Report; setembro 1992 e Merck Index 11^a ed.

Tabela 10. Projeções mercadológicas para os antiinflamatórios não-esteroidais (NSAI).

Fármaco (ano da descoberta)	Volume de Vendas		(em US\$ x 10 ⁷)	
	1989	1993	Média Projetada %	Mercado em 1989 %
Naproxeno (1970)	370	520	40	24
Diclofenaco (1971)	270	440	62	17
Piroxicam (1971)	248	280	12	16
Sulindac (1977)	170	105	-31	11
Indometacina (1963)	46	25	-45	03
Etodolac (1978)	6	85	>100	01
Total (19 mais vendidos)	1541	2294	20	100

Tabela 11. Considerações entre a produção do eutômero ou da mistura racêmica.

	Motivos que determinam a produção do eutômero	Motivos para o desenvolvimento do racemato
1	Ser o enantiômero o único isômero ativo	Ação sinérgica dos isômeros
2	Baixo índice terapêutico da mistura	Alto índice terapêutico da mistura
3	Maior toxicidade do distômero	Pouca ou nula toxicidade do distômero
4	Não haver bioinversão de quiralidade	Ocorrência de bioinversão de quiralidade
5	Acessibilidade econômica	Inovação terapêutica
6		Uso em quadros crônicos
7		Baixo custo de produção em relação ao eutômero

antecipado um provável volume de vendas de 520 milhões de dólares para o naproxeno, correspondendo a um crescimento, para o período, de 40% no volume de vendas mundiais (Tabela 10). A introdução do (S)-naproxeno pela Syntex, preparado por catálise homogênea, permitiu que estas previsões, então consideradas otimistas, fossem superadas, tendo este fármaco quiral atingido a marca recorde de 686 milhões de dólares em vendas¹⁵ já em 1992, ocupando o 7^o lugar na *ranking* das drogas quirais mais comercializadas mundialmente, sendo o primeiro da classe dos NSAI. Em adição, a sua síntese assimétrica permitiu à Syntex o repatenteamento do método de produção. Desta forma, além da questão acadêmica, aspectos econômicos são também de grande relevância na questão dos fármacos quirais⁶¹⁻⁶³.

CONCLUSÕES

O emprego de fármacos enantiomericamente puros pode representar maior segurança e eficácia terapêutica, se o isômero inativo (distômero) for eliminado da formulação farmacêutica. Entretanto, devido a complexidade de fatores que regulam a atividade farmacoterapêutica de um medicamento, além da necessidade de serem considerados, simultaneamente, componentes econômicos que viabilizem a produção de drogas com perfil baixo custo, baixa toxicidade, produção em larga escala e alta lucratividade, fórmula ideal da indústria farmacêutica moderna, outros fatores pontuais devem ser analisados caso a caso. Destacamos principalmente os fatores mostrados tabela 11, sem os quais a decisão de produzir o racemato ou a SEP será meramente mercadológica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as bolsas de produtividade do CNPq.

REFERÊNCIAS

- Thall, E.; *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 481; Hutt, A. J.; Tan, S. C.; *Drugs* **1996**, *52*, 1.; Wainer, I. W.; *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 2^a Ed.; Marcel Dekker, N.York, 1993.
- Sheldon, R. A.; *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*; Marcel Dekker, N.York, 1993.
- Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience, N.York, 1994.
- Aitken, R. A.; Kilényi, S. N.; *Asymmetric Synthesis*; Blackie Academic & Professional Co., London, 1992.
- Campbell, S. F.; *Quim. Nova* **1991**, *14*, 196.
- Casy, A. F.; Dewar, G. H.; *The Steric Factor in Medicinal Chemistry. Dissymmetric Probes of Pharmacological Receptors*; Plenum Press, N. York, 1993.
- van Ree, J. M. (ed); *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*; Ariens, E. J. (p11); *Stereoselectivity of Bioactive Agents: General Aspects*; Backwell, Oxford, 1982.
- van Ree, J. M. (ed); *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*; Burgen, A. S. V. (p. 81); *Stereochemistry of Binding Agents: General Aspects*; Backwell Co., Oxford, 1982.
- Testa, B.; Trager, W. F.; *Chirality* **1990**, *2*, 129; Testa, B.; Mayer, J. M.; *Progress Drug Res.* **1988**, *32*, 249.
- Batra, S.; Seth, M.; Bhaduri, A. P.; *Prog. Drug Res.* **1993**, *192*.
- Federsel, Hans. Jürgen; *Chemtech* **1993**, *12*, 24.
- Ferreira, J. T. B.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 454; Ferreira, J. T. B.; Vilela, E. F.; Gasparato, J. V.; Moura, J. I. L.; *Ciência Hoje* **1990**, *10*, 32.
- Cowin, H.; Peter, G.; Taylor, J. B.; *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational Design, Mechanistic & Therapeutic Application of Chemical Compounds*; Pergamon Press, Oxford, 1990.
- Fabros, S.; Smith, R. L.; William, R. T.; *Nature* **1990**, *13*, 29.
- Stinson, S. C.; *Chemical & Eng. News* **1992**, *46* (set.); *ibid*, **1993**, *38* (set.); *ibid* **1994**, *40* (set.).
- Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 29; Montanari, C. A.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 56.
- Bonner, W. A.; *Origins of Chiral Homogeneity in Nature; Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Eds; Vol 18, Wiley, NY, 1988; p 1096.
- Hersbach, G. J. M.; Van der Beek, C. P.; Van Dijk, P. W. M.; *Biotechnology of Industrial Antibiotics*; Vandamme, E. J. (ed.), Marcel Dekker, N. York, 1984.
- Wipf, R.; Kupfer, E.; Bertazzi, R.; Leuenberger, H. G. W.; *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 485.
- Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 183.
- Ariens, E. J.; *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, *7*, 200.
- Chan, A. S. C.; *Chemtech* **1993**, *3*, 46.
- Deutsch, D. H.; *Chemtech* **1991**, 157.
- Birkett, D. J.; *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1989**, *16*, 479.

25. Gerez, J. C.; *Ciência Hoje* **1993**, *15*, 21.
26. Pedroza, D. L.; *Ciência Hoje* **1993**, *15*, 37.
27. Borman, S.; *Chemical & Eng. News* **1990**, 9 (9 jul).
28. DeCamp, W. H.; *Chirality* **1989**, *1*, 2; Kumkumian, C.S.; *Drug Stereochemistry*; Wainer, I.W. (ed.), Marcel Dekker, N. York, 1988; p. 299.
29. Crosby, J.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4779.
30. Jaques, J.; Collet, A.; Wilen, S.; *Enantiomers, Racemates and Resolutions*; Wiley, N. York, 1981.
31. Kozma; Pokol, G.; Acs, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1992**, 435.
32. Wong, C. H.; *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1609.
33. Wong, C. H.; Whiteside, G. M.; *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; Elsevier, Oxford, 1994; Wong, C. H.; *Science* **1989**, *244*, 1145.
34. Margolin, A. L.; *Chemtech* **1991**, 160.
35. Roberts S. M.; Turner, N. J.; *J. Biotechnol.* **1992**, *22*, 227.
36. Gupta, M. N.; *Eur. J. Biochem.* **1992**, *203*, 25.
37. Mori, K.; Bernotas, R.; *Tetrahedron:Asymm.* **1990**, *1*, 78; Jansen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwarnenburg, B.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7645.
38. Antunes, O. A. C.; Paiva, L. M. C.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 517; Mutsaers, J. H. G. M.; Kooreman, H. J.; *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas* **1991**, *110*, 185.
39. Pereira, R. S.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 452.
40. Stoschitzky, K.; Egginger, G.; Zernig, G.; Klein, W.; Lindner, W.; *Chirality* **1993**, *5*, 15.
41. Blaser, H. V.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
42. Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 267.
43. Kunz, H.; *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1627.
44. Coppola, G. M.; Schuster, H.; *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; John Wiley & Sons Inc. 1987.
45. Ho, T. L.; *Enantioselective Synthesis: Natural Products From Chiral Terpenes*; John Wiley & Sons, Inc.; N. York, 1992.
46. Szmant, H. H.; *Organic Building Blocks of Chemical Industry*; John Wiley & Sons; N. York, 1989; Collins, A. N.; Sheldrake, G. N. e Crosby, J. (Eds.); *Chirality in Industry. The Commercial Manufacture and Application of Optically Active Compounds*; Wiley & Sons, London, 1992.
47. Natoff, J. L.; Redshaw, S.; *Drugs of the Future* **1987**, *12*, 475.
48. Brown, C. (Ed.); *Chirality in Drug Design and Synthesis*; Academic Press, N. York, 1990, p 41.
49. Ferreira, V. F.; Costa, R. R. C.; Pinheiro, S.; Filho, H. C. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 1; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R.; Alencar, K. G.; Filho, H. C. A.; Ferreira, C. M.; Pinheiro, S.; *J. Carbohyd. Chem.* **1996**, *16*, 691.
50. Vasconcellos, M. L. A. A.; d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Potin, D.; *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 353; d'Angelo, J.; Revial, G.; Costa, P. R. R.; Castro, R. N.; Antunes, A. C.; *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, *2*, 199; Vasconcellos, M. L. A. A.; Desmaele, D.; Costa, P. R. R.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4921; Pereira, V. P.; Costa, P. R. R.; Correia, C. R.; *Synthesis* **1994**, 474; Costa, P. R. R.; H. C. A. Filho; U. F. L. Filho; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1219; Sequeira, L. C.; Costa, P. R. R.; Neves, A. F.; Esteves, P. M.; *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1433; Ribeiro, L. P.; Antunes, O. A. C.; Bergter, L.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1873; Sequeira, L. C.; Costa, P. R. R.; Neves, A. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 269; Dumas, F.; Alencar, K. G.; Mahuteau, J.; Barbero, M. J.; Miet, C.; Gérard, F.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 000; Costa, J. S.; Dias, A. G.; Anholetto, A.; Monteiro, M. D.; Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 000.
51. Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K.B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
52. Otsuka, S.; Tani, K.; *Synthesis* **1991**, 665.
53. Tani, K.; Yamagata, T.; Tatsuno, Y.; Yamagata, Y.; Tomita, K.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Otsuka, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 217.
54. Noyori, R.; *Chemtech* **1992**, 360 (6).
54. Trost, B. M.(Ed.); *Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*; Blackwell, Oxford, 1994, p. 37.
55. Sheldon, R. A.; *Drug Information J.* **1990**, *24*, 129.
56. Sheldon, R. A.; *Chem. Ind. (London)* **1990**, 212.
57. Crosby, J.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789.
58. Windholz, M. (Ed.); *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*; 11th edition, Merck & Co. Inc., N. Jersey, 1983.
59. Stinson, S. C.; *Chemical & Eng. News* **1989**, 45 (out.).
60. Borman, S.; *Chemical & Eng. News* **1990**, 9 (jul.).
61. Wills, M.; *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 177.
62. Hudlick, T.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3.
63. Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.