



**UNIVERSITÉ “BABEŞ-BOLYAI”, FACULTÉ DE CHIMIE ET DE
GÉNIE CHIMIQUE
ET
L’INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN**

THESE en cotutelle
pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'INSTITUTE NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE CLUJ NAPOCA

Présentée le 27 Octobre 2011 par
Laura-Ancuța ISPRAVĂ (căș. POP)

SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE D’HÉTÉROARYL ALCOOLS ET ALANINES

-résumé-

COORDINATEUR SCIENTIFIQUE
Prof. FLORIN DAN IRIMIE
Dr. CHRISTOPHE HOARAU

CLUJ-NAPOCA

2011



UNIVERSITÉ “BABEȘ-BOLYAI”, FACULTÉ DE CHIMIE ET DE GÉNIE
CHIMIQUE
ET
L’INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE ROUEN

Laura-Ancuța ISPRAVĂ (căs. POP)

SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE D’HÉTÉROARYL ALCOOLS ET ALANINES

-résumé-

Soutenue publiquement le 27 Octobre 2011

Composition du Jury

Président:

Conf. Cornelia Majdik – Doyen de la Faculté de Chimie et de Génie Chimique, l’Université
“Babeș Bolyai”, Cluj-Napoca

Coordinateurs Scientifiques:

Prof. Florin Dan Irimie - l’Université ”Babeș Bolyai”, Cluj-Napoca

MdC. Dr. Christophe Hoarau - Université de Rouen

Rapporteurs:

Dir.Res. Dr. Vincent Levacher- Unité de Formation et Recherche de Rouen – Cobra umr
6014 Rouen

Prof. Scutaru Dan – Universitatea Tehnică « Gheorghe Asachi » Iași

Prof. Mircea Dărăbanțu – Universitatea Babeș Bolyai Cluj Napoca

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	5
2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	5
3. OBJECTIFS. RÉSULTATS.....	5
3. SYNTHÈSE ET RÉOLUTION ENZYMATIQUE D'ALANINES HÉTÉROCYCLIQUES.....	7
3.1. Synthèse chimique d'alanines hétérocycliques racémiques	7
3.2.1. Résolution cinétique enzymatique d'alanines hétérocycliques	8
3.2.2. Synthèse d'alanines hétérocycliques à l'échelle préparative	8
3.3. Conclusions	10
4. SYNTHÈSE ET RÉOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS SECONDAIRES (HÉTÉRO)ARYLE.....	10
4.1. Synthèse et résolution enzymatique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols.....	10
4.1.1. Synthèse chimique de 1-Aryl-3-chloropropan-1-ols racémiques	10
4.1.2. Résolution cinétique enzymatique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols.....	11
4.1.2.1. Acylation enzymatique des 1-aryl-3-chloropropan-1-ols racémiques.....	11
4.1.2.2. Essais concernant l'hydrolyse enzymatique énantiosélective des 1-aryl-3-chloropropan-1-ols O-acylés racémiques	12
4.1.2.3. Synthèse à l'échelle préparative de (S)- et (R)-1-aryl-3-chloropropan-1-ols.....	14
4.1.3. Attribution de la configuration absolue de (S)- et (R)-1-aryl-3-chloropropan-1-ols.....	15
4.1.4. Conclusions	16
4.2. Synthèse et résolution enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués.....	17
4.2.1. Synthèse chimique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués racémiques.....	17
4.2.2. Résolution cinétique enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués	18
4.2.2.1. Réaction d'acylation enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués	18
4.2.2.2. L'hydrolyse/l'alcoolyse enzymatique des dérivés acylés de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués.....	19
4.2.2.3. Synthèse à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérivés	19
4.2.3. Attribution de la configuration absolue de (S)- ou (R)-(thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués.....	20

4.3. Conclusions	24
Bibliographie	25
Liste de publications	32

Mots clefs

L'acide aminé, alcools secondaire, hétérocyclique, biocatalyse, biotransformation, lipase, levure de boulanger, résolution cinétique enzymatique, synthèse stéréosélective, méthode de Mosher.

1. INTRODUCTION

Le monde vivant est constitué de structures asymétriques. Les composés chiraux qui composent ce monde vivant sont synthétisés, dans le moment requis, par des processus hautement sélectifs, qui se produisent à des moments appropriés dans les organismes. De ce fait, les méthodologies pour préparer des molécules énantiopures comprennent trois catégories: synthèse à base d'un réactif chiral, synthèse asymétrique en utilisant un substrat prochiral et la résolution des mélanges racémiques.¹

Actuellement, la résolution enzymatique cinétique de racémates est beaucoup étudiée comme alternative très attractive par rapport aux procédés chimiques "traditionnels". Ces derniers s'avèrent des processus complexes et d'un coût élevé. Par ailleurs, ils nécessitent, parfois, de températures et pressions élevées, et contribuent à la pollution de l'environnement. Par contre, les réactions enzymatiques peuvent être réalisées dans des conditions douces, à température ambiante et à pression atmosphérique, en évitant surtout les situations encore plus extrêmes. Ce fait minimise les problèmes délicats d'isomérisation, racémisation, épimérisation ou de réarrangement qui pourraient intervenir dans le cas des procédés "classiques".

C'est à noter que les procédés enzymatiques peuvent être également réalisés dans des solvants aqueux, en évitant l'utilisation des produits chimiques dangereux pour l'environnement et l'élimination des déchets de solvants². Un autre avantage des réactions enzymatiques consiste dans leur stéréosélectivité et spécificité élevées³.

Néanmoins, l'une des limitations essentielles de la "simple" résolution cinétique enzymatique est que le rendement théorique est de maximum 50% en raison de la consommation d'un seul énantiomère du racémate. De ce fait, dans les dernières années, une attention progressive fut accordée à ce qu'on appelle la Résolution Cinétique Dynamique (RCD), processus dans lequel l'énantiomère moins réactif du racémate s'équilibre, *in situ*, dans les conditions réactionnelles, avec son antipode plus réactif. Les méthodologies RCD peuvent donc conduire aux rendements quantitatifs avec des excès énantiomériques très élevés.⁴

Nos travaux décrits ci après vont présenter la synthèse hautement stéréosélective des hétéroaryles alanines énantiopurs et des (hétéro)aryles alcools secondaires énantiopurs avec des applications pharmaceutiques potentielles.

2. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

3. OBJECTIFS. RÉSULTATS.

Le but de nos recherches s'inscrit dans la thématique générale de notre laboratoire, notamment celle de synthétiser, par voie enzymatique, des nouveaux composés (hétéro)aryles de haute énantiopureté avec des applications potentielles dans l'industrie pharmaceutique.

Les trois groupements (hétéro)aryles impliqués dans nos travaux sont des synthons importants pour de différentes molécules bioactives.

i) Ainsi, certains *dérivés de phénylfurane* présentent des effets cytoprotecteurs contre les neurotoxines²⁰², d'autres se sont avérés être des inhibiteurs efficaces de la méthionine aminopeptidase (METAP), une cible prometteuse pour le développement de nouveaux agents antibactériens, antifongiques et anticancéreux²⁰³.

ii) En suite, *le groupement phényle* est largement trouvé dans de nombreux composés bioactifs, principalement dans des médicaments comme l'éphédrine²⁰ et l'adrénaline²¹.

iii) De même, *le noyau thiazolique* est retrouvé dans la famille des thiopeptides antibiotiques. D'autres applications sont décrites dans la littérature, celle des syntons pour de différents médicaments dans le traitement des allergies¹¹, de l'hypertension¹², des inflammations¹³ et d'autres maladies¹⁴⁻¹⁹.

De l'autre côté, les alanines non naturelles et les alcools secondaires optiquement purs sont des syntons importants dans la synthèse asymétrique comme des auxiliaires chiraux. Ensuite, certains d'entre eux possèdent une activité biologique que nous l'avons décrite auparavant (1.2 et 1.3.).

Nos travaux de recherche ont été ainsi articulés sur deux directions principales:

A) La première direction a été consacrée à la synthèse de nouvelles alanines non naturelles racémiques comportant en position β un motif hétérocyclique du type phényle-furane, et leur résolution cinétique enzymatique. Ainsi, à partir des aldéhydes appropriés, cette partie décrit la synthèse de ces nouvelles L-alanines énantiopures en utilisant, dans les étapes clé, deux processus de biocatalyse: i) l'hydrolyse, en présence de l'aminocyclase I, de l'alanine N-protégée et ii) l'hydrolyse, catalysée par la levure de boulanger, d'esters d'alanines N-protégées (Schema 1).

Selon la littérature (1.2.2.1.1), la biotransformation, en présence de l'aminocyclase, d'acides aminés N-protégés a été également utilisée avec succès pour la synthèse de différents acides L-aminés. De ce fait, nous aussi avons utilisé l'aminocyclase I parce qu'elle est une enzyme facilement disponible et peu coûteuse avec une spécificité de substrat large, mais avec une enantiosélectivité élevée.

Par ailleurs, elle est mentionnée dans la production industrielle des acides L-aminés énantiopurs et de leurs dérivés N-acylés.

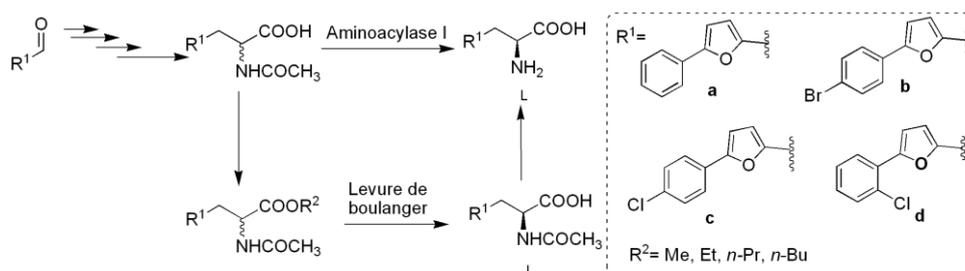


Schéma 1. Biotransformations pour la préparation d'alanines hétérocycliques énantiopures

La procédure chimio-enzymatique en présence de la levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, est une méthode écologique et efficace pour la synthèse de plusieurs L-alanines (Chapitre 1.2.2.1.2), donc son emploi est bien justifié (schéma 24).

B) La deuxième direction de nos travaux de recherche a été consacré à la synthèse de nouveaux alcools secondaires racémiques et à leur résolution cinétique enzymatique.

Cet axe de recherche est divisé en deux parties:

- Dans la première partie, la synthèse suivie par la résolution cinétique de nouveaux 3-chloro-phényle propanols chiraux sont décrites (schéma 2).

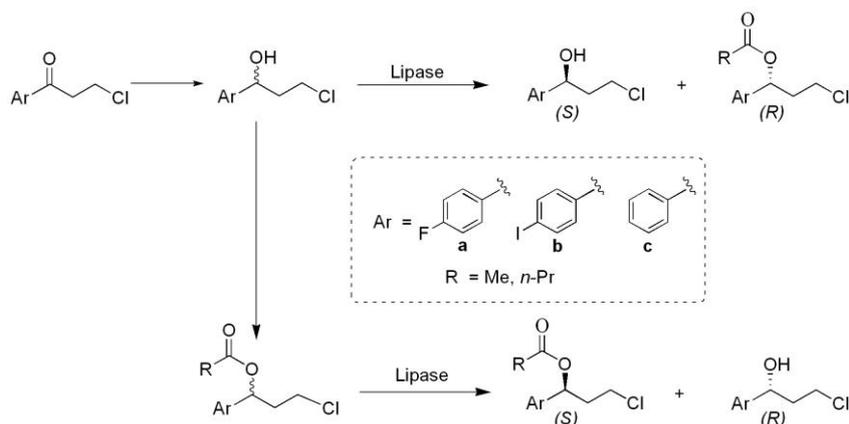


Schéma 2. Biotransformations pour la préparation de 3-chloro-1-phénylpropanols énantiopurs

Pour la résolution cinétique enzymatique nous avons utilisé les méthodes décrites auparavant (1.3.3.2), aussi que les études réalisées antérieurement dans notre laboratoire sur des structures similaires^{190-191,204}. Ainsi, pour la présente étude, nous avons utilisé les lipases toujours en raison de leurs propriétés et leur succès dans la résolution des différents alcools secondaires.

• La seconde partie a été consacrée à la synthèse et à la résolution cinétique enzymatique de certains (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués (schéma 3).

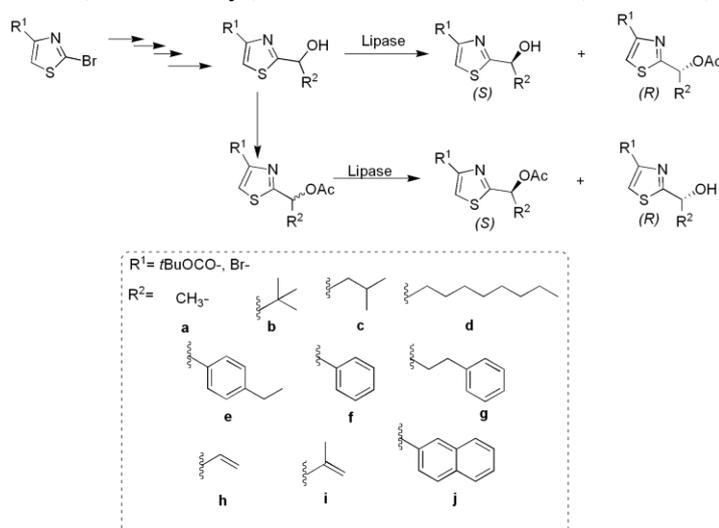


Schéma 3. Résolution enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués

Pour obtenir les alcools dans une forme énantiopure, nous avons utilisé les mêmes méthodes que pour les alcools décrits dans le paragraphe précédent

3. SYNTHÈSE ET RÉOLUTION ENZIMATIQUE D'ALANINES HÉTÉROCYCLIQUES

3.1. Synthèse chimique d'alanines hétérocycliques racémiques

Les 5-aryle-2-formylfuranones **1a-d**, disponible sur la marche, ont été transformées, par des synthèses multi-étapes, via les acides 2-acétamido-3-[5-(aryle)furan-2-yl]propioniques *rac-5a-d* dans les alanines racémiques (*rac-7a-d*) et leurs dérivés (*rac-6a-d*) en utilisant une méthode mise au point antérieurement dans notre laboratoire²⁰⁵.

3.2.1. Résolution cinétique enzymatique d'alanines hétérocycliques

Pour la synthèse des alanines de haute enantiopureté nous avons utilisé deux processus de résolution cinétique enzymatique.

Tout d'abord, les conditions pour la séparation chromatographique analytique des nos alanines (*rac-7a-d*) et leurs dérivés (*rac-5a-d* et *rac-6a-d*) ont été établies.

Dans le cas du premier processus, les alanines *N*-acétylé racémiques *rac-5a-d* ont été hydrolysées d'une manière énantiosélective, en présence de l'acylase I, à un pH de 7-8 pour fournir les acides L-2-amino-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propioniques L-7a-d optiquement enrichis et leurs homologues *N*-acétylés, les acides D-2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propioniques D-5a-d (schéma 4).

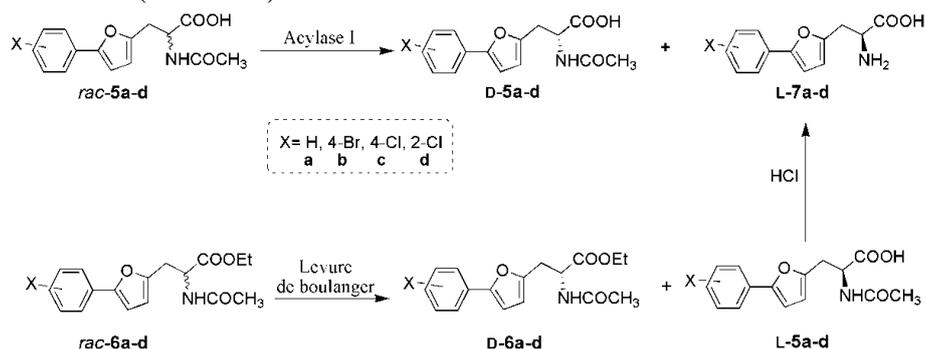


Schéma 4. Résolution cinétique d'alanine *N*-acétylé et d'ester d'alanine *N*-acétylé par l'acylase I et par la levure de boulanger, respectivement

Dans le second processus, en utilisant des cellules de levure de boulanger, l'hydrolyse énantiosélective du groupement esterique dans les racemates *rac-6a-d* à été effectuée afin de produire les D-éthyle-2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoates D-6a-d et les acides L-2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propioniques L-5a-d, qui à leur tour ont été hydrolysés pour donner les acides L-2-amino-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoïques L-7a-d (schéma 4).

Tout d'abord, afin de trouver les conditions optimales (vitesse de réaction et une énantiosélectivité élevées) les expériences à l'échelle analytique ont été réalisées.

Les conditions optimales pour les transformations catalysées par l'acylase I sont l'eau, à un pH 7-8, à 37°C et en présence de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme additif. Les réactions ont été arrêtées après 24h, lors d'une conversion d'environ 50%.

Le meilleur résultat pour l'hydrolyse énantiosélective catalysée par la levure de boulanger a été trouvé lorsque les réactions ont été effectuées sans additifs, en présence de cellules suspendues dans l'eau. Arrêter la réaction par l'extraction des produits avec du chlorure de méthylène lors d'une conversion d'env. 50%, amène aux produits pratiquement énantipurs (ee 99%).

3.2.2. Synthèse d'alanines hétérocycliques à l'échelle préparative

Avec ces résultats dans nos mains, la synthèse à l'échelle préparative de les alanines énantipurs L-7a-d à partir de les racémiques des acides 2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoïques *rac-5a-d* et à partir d'éthyle-2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoates *rac-6a-d* a été effectuée.

L'avancement des réactions a été contrôlé par l'HPLC pour déterminer l'énantipureté des composés formés progressivement et les conditions pour des conversions d'environ. 50%.

Toutes les conditions de réaction, notamment les dilutions, le rapport substrat-biocatalyseur ont été les mêmes que celles trouvées comme optimales pour les réactions à l'échelle analytique. Aucune différence significative concernant le rendement et l'excès énantiomérique des produits n'a été observée, par rapport à ceux trouvés pour les biotransformations à l'échelle analytique.

Ainsi, les acides 2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoïques racémiques **rac-5a-d** ont été suspendus dans l'eau. En ajustant le pH à 7.5-8 avec une solution de LiOH (1,25 M), on obtient une solution claire. L'acylase I et CoCl₂·6H₂O ont été alors ajoutés et le mélange réactionnel a été agité à 37°C. Par des ajouts de solution de LiOH (1.25 M), le pH de la solution a été toujours maintenu entre 7 et 8. Après l'achèvement de l'hydrolyse déterminé par l'HPLC, le pH a été ajusté à 1.5 avec une solution aqueuse de 5% HCl. Les acides D-2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]-propanoïques (**D-5a-d**) énantiopurs non transformés ont été filtrés et lavés avec de l'eau ultra-pure. Le filtrat a été traité avec du charbon actif chauffé, à 50°C pendant 1 min., refroidi à température ambiante et filtré. Le solvant a été évaporé sous vide à sec pour obtenir le chlorhydrate de l'acide aminé. Le dernier a été dissous dans une quantité minimale d'eau et précipitée au pH isoélectrique pour fournir les alanines **L-7a-d**.

Selon le deuxième protocole, la levure de boulanger a été suspendue dans l'eau. Après 1h, les éthyle 2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoates (**rac-6a-d**) dissous dans l'éthanol ont été ajoutés sous agitation et laissés à température ambiante pendant 48 h. Le mélange réactionnel a été centrifugé à 5000 rpm pendant 20 minutes. Le surnageant a été extrait avec le CH₂Cl₂ et la phase organique a été séchée sur le Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide pour donner ainsi les D-éthyle 2-acétamido-3-[5-(aryle)furane-2-yl]propanoates. La phase aqueuse a été concentrée sous vide et les traces d'eau ont été éliminées par lyophilisation afin d'obtenir les énantiomères **L-5a-d**. Ceux-ci ont été hydrolysés par une hydrolyse acide pour fournir les **L-7a-d** énantiopurs.

Les rendements et le pouvoir rotatoire des produits finals isolés sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Rendement, excès énantiomérique et pouvoir rotatoire pour les L-alanines énantiopures isolées **L-7a-d** et leurs dérivés (**L-5a-d** et **D-6a-d**)

Composé	ee (%)	Rendement ^a (%)	[α] _D ²⁵ C=10mg/mL
L-5a	99	46,3	-26 ^b
L-5b	99	49,1	-13 ^b
L-5c	99	44,2	-22 ^b
L-5d	99	40,3	-21 ^b
D-6a	99	40,5	+17 ^c
D-6b	99	45,3	+20 ^c
D-6c	99	43,4	+18 ^c
D-6d	98	44,9	+16 ^c
L-7a	99	38,5	+28 ^d
L-7b	99	45,2	+11 ^d
L-7c	99	42,8	+18 ^d
L-7d	99	44,5	+17 ^d

^a Rendement globale basé sur les composés de départ *rac-6a-d* et *rac-7a-d*
^b dans MeOH; ^c dans CHCl₃; ^d dans CH₃COOH

3.3. Conclusions

Le travail décrit ci-dessus présente l'utilisation du processus de résolution cinétique enzymatique pour l'obtention des acides L-2-amino-3-(5-aryl-furane-2-yl) propanoïques énantiopurs en utilisant deux biocatalyseurs avec la même enantioférence, l'acylase I et la levure de boulanger, avec de bons rendements et excès énantiomériques.

4. SYNTHÈSE ET RÉOLUTION ENZYMATIQUE D'ALCOOLS SECONDAIRES (HÉTÉRO)ARYLE

4.1. Synthèse et résolution enzymatique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols

4.1.1. Synthèse chimique de 1-Aryl-3-chloropropan-1-ols racémiques

Les cétones **8a** et **8c** (Schéma 5), comme produits du départ, sont disponibles sur le marché.

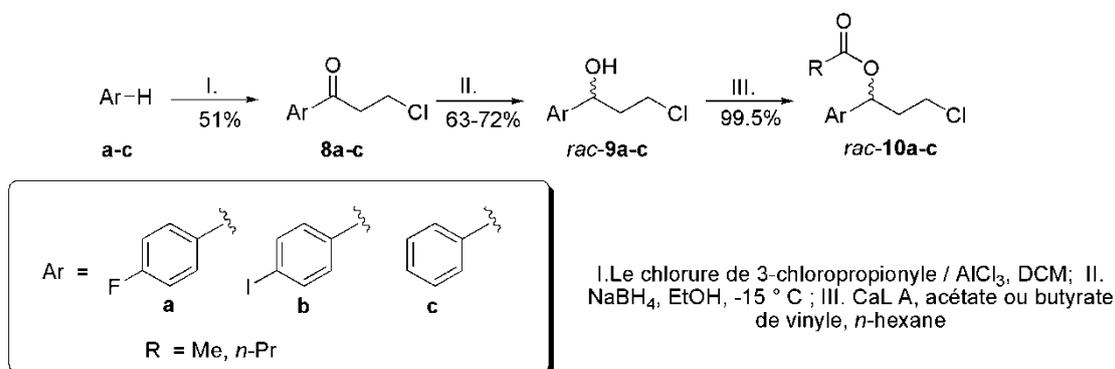


Schéma 5. Synthèse chimique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols (*rac-9a-c*) et la synthèse biochimique de leurs dérivés-O-acylés (*rac-10a-c*)

La réduction de la 3-chloro-1-(4-fluoro) phénylpropan-1-one a été réalisée conformément à une procédure décrite dans la littérature²¹⁵. Une réduction modifiée de **8c** a été réalisée afin d'obtenir le *rac-9c*. Afin d'obtenir la cétone **8b**, la réaction de Friedel-Crafts du chlorure de 3-chloropropionyle avec le iodobenzène a été effectuée, comme décrit dans la littérature²¹⁶, et la réduction de la cétone formée comme dans le cas de **8c**.

Nous notons le fait que toutes les méthodes classiques pour l'acylation du *rac-9a-c* (par l'anhydride acide ou bien par le chlorure d'acide en présence d'une base) ont échoué. Les rendements se sont avérés faibles et plusieurs sous-produits ont été formés. La lipase A de *Candida antarctica* (CaL A) est connue pour être un catalyseur approprié pour l'acylation non sélective des petites alcools secondaires racémiques. Ainsi, avec des esters de vinyle comme donneurs d'acyle, les *rac-9a-c* ont été transformés quantitativement dans la présence de CaL A en les esters racémiques correspondants (*rac-10a-c*) dans l'hexane (schéma 5).

4.1.2. Résolution cinétique enzymatique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols

4.1.2.1. Acylation enzymatique des 1-aryl-3-chloropropan-1-ols racémiques

Tout d'abord, pour étudier l'énantiosélectivité de l'acylation enzymatique de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols racémiques *rac-9a-c*, ceux-ci et leurs analogues *O*-acylés *rac-10a-c* ont été séparés par chromatographie (HPLC et GC) (Partie Expérimentale 6.2.2.).

Notre approche pour la synthèse de (*R*)-**10a-c** et de (*S*)-**9a-c** énantio-purs s'est basée sur l'acylation énantiosélective du *rac-9a-c* (schéma 6).

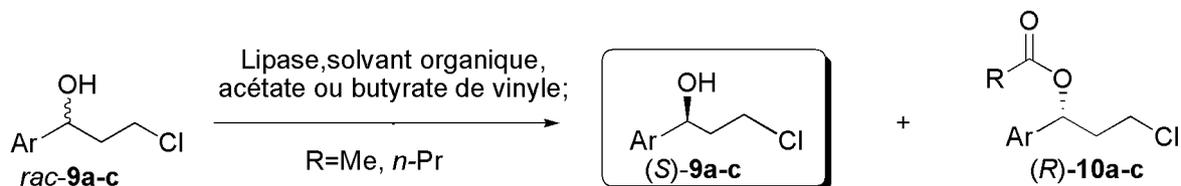


Schéma 6. Acylation énantiosélective par voie enzymatique de *rac*-1-aryl-3-chloropropan-1-ols **9a-c**

Pour cela, les acylations énantiosélectives à l'échelle analytique ont été premièrement testées en présence de plusieurs enzymes en acétate de vinyle sec.

Pour les *rac-9a-c*, la plupart des enzymes testées, telles que les lipases A, G, M, N et P, la lipase de *Pseudomonas cepacia* (LPS), la lipase B de *Candida antarctica* (CaL B) et Lipozym TLIM étaient principalement inactives du point de vue catalytique ou elles ont montré une faible réactivité et une sélectivité modérée. Pour la résolution enzymatique cinétique de *rac-9a*, seule la lipase de *Pseudomonas fluorescence* (LAK) et la lipase de *Candida rugosa* (CRL) ont montré une sélectivité élevée, mais leur activité catalytique en acétate de vinyle a été faible ($E=64-168$, $c=5-9\%$).

LAK s'est avéré le meilleur biocatalyseur également pour la transformation énantiosélective du *rac-9b, c* en milieu d'acétate de vinyle sec (pour *rac-9b* $E = 45$, $c = 13\%$ et *rac-9c* $E = 47$, $c = 17\%$). Par ailleurs, il est bien connu que la nature du solvant et l'agent d'acylation peuvent influencer significativement l'activité de l'enzyme et l'énantiosélectivité de l'acylation des alcools secondaires.

L'acylation du *rac-9a* avec l'acétate de vinyle a été tout d'abord testée en présence de LAK et de CRL dans plusieurs solvants, tels que les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, les éthers cycliques saturés et acétonitrile.

La sélectivité et l'activité de CRL dans tous les solvants testés ont été fortement diminuées par rapport à celles dans l'acétate de vinyle sec ($E < 25$). Le *n*-hexane s'est révélé d'être le solvant le plus approprié pour l'acylation catalysée par LAK ($E = 65$ et $c = 34.9\%$ après 20 h (tableau 2), mais l'acylation énantiosélective du *rac-9a* en toluène, cyclohexane ou *n*-octane était aussi satisfaisante. Ces influences du solvant sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. L'influence des solvants sur la sélectivité de l'acylation catalysée par LAK de *rac-9a* avec l'acétate de vinyle

Entrée	Solvants	c (%) <i>rac-9a</i>	ee _s (%) (<i>S</i>)- 9a	ee _p (%) (<i>R</i>)- 10a	<i>E</i>
1	<i>n</i> -octane	23	29	96	65
2	<i>n</i> -hexane	35	51	95	65
3	cyclohexane	24	29	94	43
4	toluène	26	34	95	54

Substrat 10 mg, 10 mg LAK, 10 µL acétate de vinyle /1mL solvant après 20 h

En suite, les mêmes solvants ont été testés pour l'acylation enzymatique du *rac-9b, c*. L'activité catalytique et la sélectivité appropriée des enzymes précédemment sélectionnées ont été observées en présence des certains solvants. Pour les deux substrats *rac-9b* et *rac-9c*, *n*-hexane s'est avéré d'être le solvant le plus approprié pour l'acylation, avec $E > 200$ et $c = 20$ à 28% après 12 h.

Tenant compte du résultat insatisfaisant pour l'acylation dans la présence de LAK du *rac-9a* ($E < 200$), l'acylation enzymatique de la série *rac-9a-c* a été testée avec butyrate de vinyle dans le *n*-hexane. Tandis que la sélectivité pour la transformation enzymatique du *rac-9a* a été renforcée ($E > 200$, $c = 28\%$ après 19 h, voir pour comparaison, Tableau 2), la pureté énantiomérique pour les produits de résolution du *rac-9b, c* a été plus faible comparativement à celle observée avec l'acétate de vinyle comme donneur d'acyle.

Pour conclure, même si toutes les réactions enzymatiques décrites jusqu'ici ont donné des bonnes, mais pas excellentes énantiométries, deux autres protocoles ont dû être réalisés pour la synthèse des composés (*S*)-**9a-c** et (*R*)-**10a-c** hautement enrichis (Tableau 3).

Tableau 3. Les conditions optimales pour la résolution des alcools racémiques *rac-9a-c*

Entrée	Substrat	Donneur d'acyle	Temps (h)	c (%) <i>rac-9</i>	ee _s (%) (<i>S</i>)- 9	ee _p (%) (<i>R</i>)- 10
1	<i>rac-9a</i>	butyrate de vinyle	19	28	39	99
2	<i>rac-9b</i>	acétate de vinyle	22	20	25	99
3	<i>rac-9c</i>	acétate de vinyle	21	28	39	99
4	<i>rac-9a</i>	butyrate de vinyle	70	55	99	80
5	<i>rac-9b</i>	acétate de vinyle	100	59	99	70
6	<i>rac-9c</i>	acétate de vinyle	82	54	99	83

10 mg substrat, 10 mg LAK, 10 µL ester de vinyle/ 1mL *n*-hexane

Lorsque les *O*-acylations ont été stoppées aux conversions inférieures pour les (*R*)-**10a-c** énantiopurs (tableau 3, entrées 1-3), pour les (*S*)-**9a-c** énantiopurs les réactions ont été arrêtées à conversions plus élevées (tableau 3, entrées de 4-6).

4.1.2.2. Essais concernant l'hydrolyse enzymatique énantiosélective des 1-aryl-3-chloropropan-1-ols *O*-acylés racémiques

Généralement, les lipases conservent leur énantio-préférence dans des conditions l'hydrolyse ou bien de l'alcoolyse.

Par conséquent, leurs réactions devraient entraîner des formes énantiomères opposées des composés enrichis des 1-aryl-3-chloropropan-1-ols **9a-c**, respectivement de leurs analogues *O*-acylés **10a-c** comparativement aux celles que nous les avons trouvées dans la résolution cinétique par l'acylation. L'hydrolyse et l'alcoolyse énantiosélective des esters correspondants aux racémiques 1-aryl-3-chloropropyl acétates et butyrates, série *rac-10a-c*, ont été également examinées (Schéma 7).

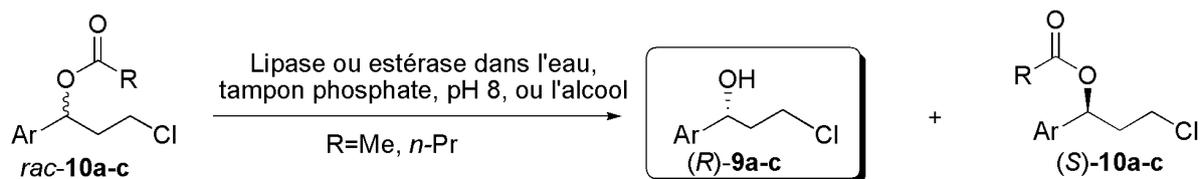


Schéma 7. L'hydrolyse enzymatique de *rac-1-aryl-3-chloropropan-1-ols O-acylés 10a-c*

Tout d'abord, en raison de la faible hydrosolubilité de *rac-10a-c*, leur alcoolyse enzymatique a été testée. La même large sélection des hydrolases commerciales que celles utilisées pour l'acylation enzymatique a été appliquée pour l'alcoolyse à l'échelle analytique des esters racémiques *rac-10a-c*.

Premièrement, des expériences ont été réalisées dans méthanol, éthanol, propanol ou butanol sec, suivies par des expériences en utilisant les mêmes enzymes dans tous les solvants testés pour l'estérification enzymatique, 5 équivalents d'alcool étant ajoutés au mélange réactionnel.

Etant observé le fait que l'alcoolyse enzymatique a été inefficace dans tous les cas (les rendements $\leq 5\%$ après 5 jours, rapport substrat-enzyme 1:1), l'hydrolyse enzymatique de *rac-10a-c* a été étudiée.

Lorsque les mêmes enzymes ont été testées (rapport substrat-enzyme 1:1), nous avons observé que seule l'estérase de foie de porc (PLE) et la lipase de *Candida rugosa* (CRL) ont montré une forte activité enzymatique vis-à-vis de tous les *rac-10a-c*. Les expériences ont été menées en eau bidistillée, en tampon phosphate (20 mM) ou TRIS (pH 6.5, 7.0, 7.5 ou bien 8.0, 20 mM). Les échantillons ont été prélevés toutes les 30 min et analysés via l'HPLC et le GC. Dans tous les cas, l'hydrolyse complète et non stéréosélective de *rac-10a-c* survient en 2-5 h.

Afin de synthétiser la série *(R)-9a-c*, la série *(R)-10a-c* obtenue par l'acylation enzymatique énantiosélective de *rac-9a-c* a été soumise à une hydrolyse enzymatique (Schéma 32b) dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Dans le cas des dérivés fluoré *(R)-10a* et iodé *(R)-10b*, la racémisation partielle des alcools **9a** et **9b** formés a été observée.

Le degré de racémisation est fortement dépendant du temps de réaction, du type d'enzyme utilisée, du tampon et du pH. Le plus haut degré de racémisation a été observé lorsque l'eau a été utilisée comme milieu réactionnel. Cela peut s'expliquer par la forte baisse du pH pendant la réaction, déterminée par l'accumulation de l'acide acétique ou butanoïque comme sous-produit de l'hydrolyse enzymatique. Afin d'éviter un contact prolongé de l'alcool formé avec l'eau du milieu réactionnel, le temps de réaction a été écourté en utilisant un rapport enzyme-substrat de 2:1.

De ce fait, les conditions optimales que nous les avons finalement établies pour l'hydrolyse enzymatique de *(R)-10a-c* sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Les conditions optimales pour l'hydrolyse enzymatique de *(R)-10a-c*

Substrat	ee _s (%)	Temps (h)	Produit	ee _p (%)
<i>(R)-10a</i>	99	1,5	<i>(R)-9a</i>	98
<i>(R)-10b</i>	99	5	<i>(R)-9b</i>	97
<i>(R)-10c</i>	99	5	<i>(R)-9c</i>	99

10 mg substrat, 20 mg CRL, 1mL tampon phosphate, pH 8

Lorsque CRL a été utilisée comme biocatalyseur et le tampon phosphate (pH 8, 20 mM) comme milieu réactionnel pour l'hydrolyse complète de (*R*)-**10a-c**, une perte légère de la valeur d'ee a été observée pour les alcools (*R*)-**9a** et (*R*)-**9b**.

4.1.2.3. Synthèse à l'échelle préparative de (*S*)- et (*R*)-1-aryl-3-chloropropan-1-ols

Suivant la séquence représentée dans le schéma 8a et b, la synthèse préparative de (*S*)- et (*R*)-**9a-c** a été ensuite réalisée (tableau 5). Les dilutions, le rapport substrat: biocatalyseur et les conditions de réaction ont été identiques par rapport à ceux à l'échelle analytique.

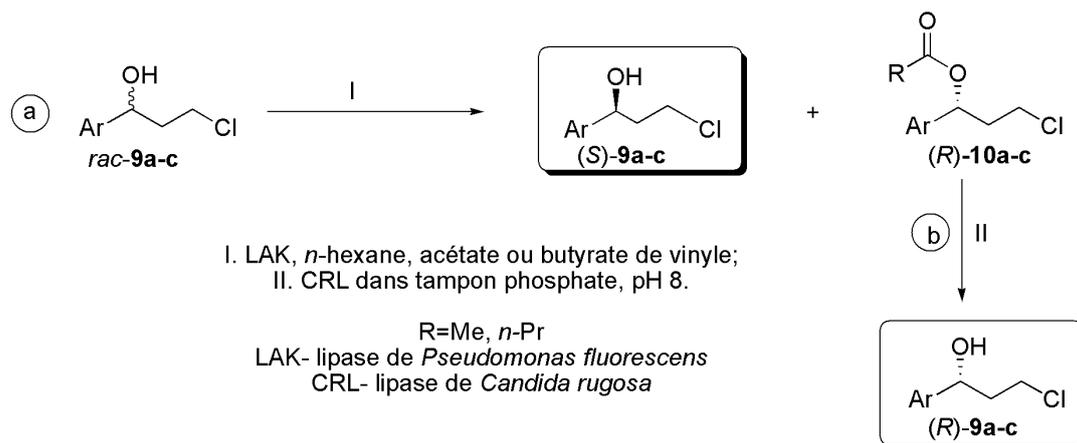


Schéma 8. Synthèse à l'échelle préparative de a) (*S*)- et b) (*R*)-1-aryl-3-chloropropan-1-ols

Tableau 5. Rendement, excès énantiomérique et pouvoir rotatoire de composés isolés

Composé	<i>(R)</i> - 10a-c			<i>(R)</i> - 9a-c			<i>(S)</i> - 9a-c		
	Rendement (%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{25}$	Rendement (%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{25}$	Rendement (%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{25}$
a	26	99	+59	24	98	+20	38	99	-22
b	20	99	+52	18	97	+9	34	99	-10
c	25	99	+60	23	99	+21	42	99	-24

Afin d'obtenir les (*R*)-**10a-c** énantiopurs, les réactions enzymatiques ont été arrêtées à basse conversion (30-45%). Pour les (*S*)-**9a-c** énantiopurs, les réactions ont été arrêtées à des conversions élevées (60-75%) par la filtration de l'enzyme.

Dans les deux cas, la composition énantiomérique des produits de réaction a été surveillée par GC et HPLC pour arrêter la réaction à des conversions et des excès énantiomériques de (*R*)-**10a-c** et de (*S*)-**9a-c** proches de celles trouvées dans les procédures à l'échelle analytiques. Après que l'enzyme a été filtrée hors du mélange réactionnel, les solvants ont été éliminés sous vide à température ambiante.

Il a été important d'éviter un chauffage de la solution lors de la distillation car (*S*)- et (*R*)-**9a-b** affichaient une instabilité thermique, ce qui a conduit à une racémisation, en raison de la mobilité de l'hydrogène benzylique.

Par ailleurs, le même effet a été observé en présence de solvants polaires protiques, tels que le méthanol, l'éthanol, des acides organiques ou des amines dans la solution contenant les produits énantiopurs, ou par un temps de contact plus long avec le gel de silice. Pour cette raison, la séparation préparative des homologues de réaction a été réalisée avec la chromatographie sous vide, en utilisant une quantité minimale de gel de silice. Après que le

(*R*)-**10a-c** avait été élué avec du chlorure de méthylène, la colonne chromatographique a été lavée avec de l'acétone afin de récupérer rapidement le (*S*)-**9a-c**.

L'hydrolyse enzymatique à l'échelle préparative de (*R*)-**10a-c** a été effectuée également dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les réactions à l'échelle analytique. Après que l'hydrolyse des esters a été complète, le mélange réactionnel a été extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, suivie par l'évaporation du solvant à température ambiante. Les (*R*)-**9a-c** ont été purifiées en utilisant la procédure décrite ci-dessus.

Les énantiomères résiduelles formés dans les acylations enzymatiques de basse et d'haute conversion ont été utilisés pour récupérer les matériaux racémiques de départ, les *rac*-**9a-c**. Tout d'abord, les (*R*)-**10a-c** de la réaction de conversion élevée étaient hydrolysés par voie enzymatique dans les (*R*)-**9a-c**. Ces composés ont été mélangés avec les (*S*)-**10a-c** formés dans l'acylation enzymatique de basse conversion. En conséquence de leur énantiostabilité thermique, après le reflux des mélanges dans le toluène, la racémisation complète s'est produite dans les 3 à 4 h pour **9a,b** et 48 h pour **9c**. Le taux de récupération pour tous les composés a été d'environ 90%.

4.1.3. Attribution de la configuration absolue de (*S*)- et (*R*)-1-aryl-3-chloropropan-1-ols

La configuration absolue de dérivés énantiomériquement enrichis de 1-aryl-3-chloropropan-1-ols (+)-**9a-c** et (-)-**9a-c** a été attribuée par des mesures de dichroïsme circulaire vibrationnel (DCV), en tandem avec des calculs théoriques au niveau de la théorie DFT.

Le DCV, défini comme l'absorption différentielle du rayonnement infrarouge circulaire polarisé de gauche et de droite lors de l'excitation vibrationnelle des molécules chirales, est aujourd'hui considéré comme une technique bien établie et extrêmement fiable pour la détermination de la configuration absolue et la conformation des molécules de petite à moyenne taille en solution²¹⁸.

Les spectres DCV dans CDCl₃ de (-)- et (+)-**9a-c**, avec une configuration absolue inconnue, sont présentés dans la figure 7 (en haut) en comparaison avec les spectres DCV simulés de leurs énantiomères *R* (en bas). Les bandes DCV des vibrations du cycle aromatique à ~ 1600 cm⁻¹ ont été les plus intenses dans le cas des dérivés fluorés de (+)- et (-)-**9a**, alors que seulement une bande très faible a été observée pour le (+)- et (-)-**9c**, comportant aucun substituant sur le groupement phényle. Cela montre que dans ce cas, les mêmes substituants situés loin du centre stéréogénique ont une influence sur le spectre, et le couplage des vibrations du cycle aromatique avec les vibrations des liaisons placées autour du centre stéréogénique ne peut pas être négligées. Lorsque les spectres DCV de telles molécules chirales peuvent être fortement dépendants de l'orientation relative du cycle aromatique, une analyse conformationnelle très minutieuse a été nécessaire et aucune simplification de structure ne pourrait être faite pour la modélisation moléculaire.

Lorsque les composés étudiés sont des molécules très flexibles, le calcul de leurs spectres DCV théoriques a été précédé par une analyse systématique, les énantiomères *R* de **9a-c** étant choisis pour les calculs. Ainsi, un total de 25 à 27 conformères ont été trouvés pour chaque composé. D'entre eux d'environ 9 conformères ont été sélectionnés, chaque avait une population de Boltzmann estimée à plus de 1%.

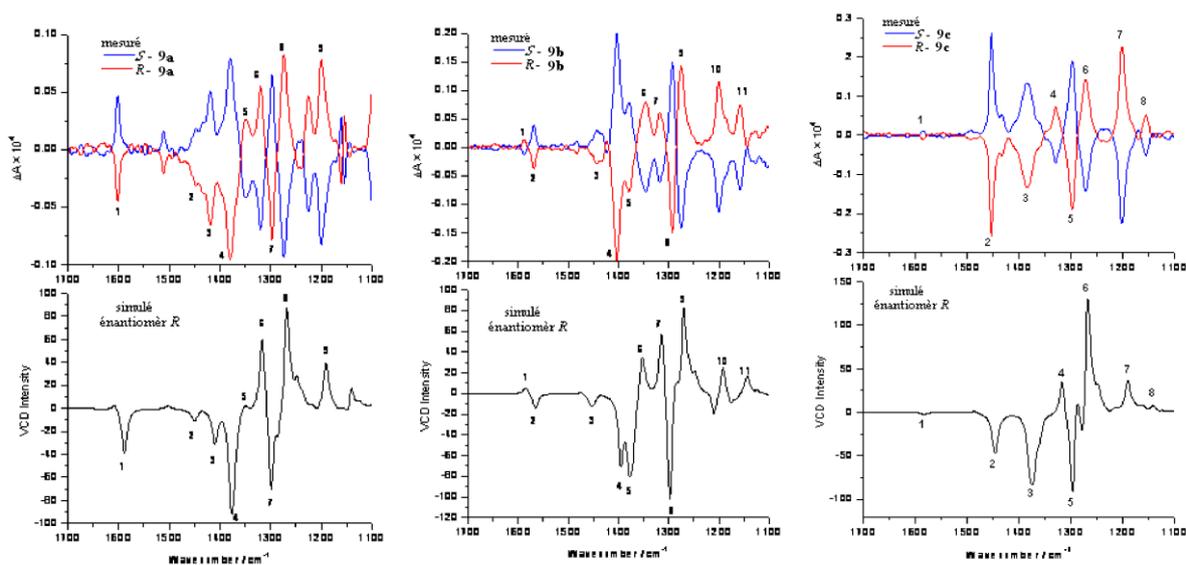


Figure 7. Spectres DCV de composés (-)-**9a** et (+)-**9a**, (-)-**9b** et (+)-**9b** et (-)-**9c** et (+)-**9c** mesurés dans $CDCl_3$ (en haut) en comparaison avec les spectres DCV simulés de (*R*)-**9a**, (*R*)-**9b** et (*R*)-**9c** (en bas), obtenus comme une somme pondérée de la population des spectres calculés pour les conformères individuels. Les bandes correspondantes sont notées avec des chiffres identiques.

Les spectres DCV simulés de (*R*)-**9a-c** (figure 7) ont été obtenus comme une somme pondérée de population des spectres DCV calculés de leurs conformères individuels avec des populations de plus de 1%. Les contributions d'autres conformères, avec une énergie plus haute ont été négligées²¹⁹.

Ainsi, les spectres DCV de nos énantiomères ont montrés un sens opposé. En effet, nous avons observé une très bonne corrélation entre les spectres mesurés de nos énantiomères (+) et les spectres calculés des énantiomères *R* des mêmes composés, autant en termes de positions, que des signes des bandes DCV (figure 7). En suite, il y en a une caractéristique spectrale commune de (+)-**9a-c** montrant un motif de bande + / - / + autour de 1300 cm^{-1} et une bande positive à d'environ 1200 cm^{-1} , très bien reproduite par les calculs de (*R*)-**9a-c**. Cet excellent accord suggère que ces composés appartiennent, en fait, à la même série stéréochimique.

Pour conclure, la comparaison entre les spectres DCV mesurés vs. calculés et les considérations présentées ci-dessus nous a permis l'attribution sans équivoque des configurations absolues des (+)-**9a-c** comme *R* et de (-)-**9a-c** comme *S*.

4.1.4. Conclusions

Nous avons obtenu deux nouveaux composés tant en forme racémique et aussi énantiopurs. Le travail ci-dessus présente l'utilisation du processus de résolution cinétique enzymatique pour obtenir les deux énantiomères du 1-aryl-3-chloro propanols dans une forme énantiopure. Les alcools (*S*-) ont été synthétisés par l'acylation stéréosélective des alcools racémiques catalysée par LAK, en présence d'acétate ou butyrate de vinyle, et les alcools (*R*-) ont été synthétisés par l'hydrolyse enzymatique catalysée par CRL des esters (*R*-) correspondants en présence de tampon phosphate pH 8. Les deux processus fournissent une bonne stéréosélectivité, mais un moyen rendement pour le composé pur isolé. La

configuration absolue des alcools synthétisés a été attribuée par des mesures de dichroïsme circulaire vibrationnel.

4.2. Synthèse et résolution enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués

4.2.1. Synthèse chimique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués racémiques

Nous avons ciblé deux séries de composés, les 4-(*t*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués (*rac*-**14a-j**) et 4-bromo-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués (*rac*-**18a-e**) (Schéma 33).

Pour accéder à ces deux séries nous avons utilisé deux méthodes:

La première route vers les racémiques *rac*-**14** et *rac*-**18** s'est basée sur l'attaque électrophile des aldéhydes appropriés sur le réactif Grignard, généré par l'ester tert-butyle de 2-bromothiazole-4-carboxylate (**12**) et de 2,4-dibromothiazole grâce à une réaction d'échange halogène-métal à l'aide de la *i*PrMgCl·LiCl (réactif du Knochel). La deuxième voie de synthèse employée est basée sur l'addition nucléophile d'organométalliques, y compris des réactifs de Grignard commercialement disponibles, à l'intermédiaire 2-formyl thiazole-4-carboxylate (**13**) et 4-bromo (**19**) préparé par l'application de la première voie synthétique décrite ci-dessus, à l'aide de *N*-formylmorpholine comme électrophile. L'ester tert-butyle de 2-bromothiazole-4-carboxylate a été synthétisé par une méthode connue à partir de l'ester éthylique de l'acide 3-bromo-2-oxo-propionique (**11**) en réaction de trois étapes²²⁰. Le 2, 4-dibromothiazole est disponible sur le marché (schéma 33).

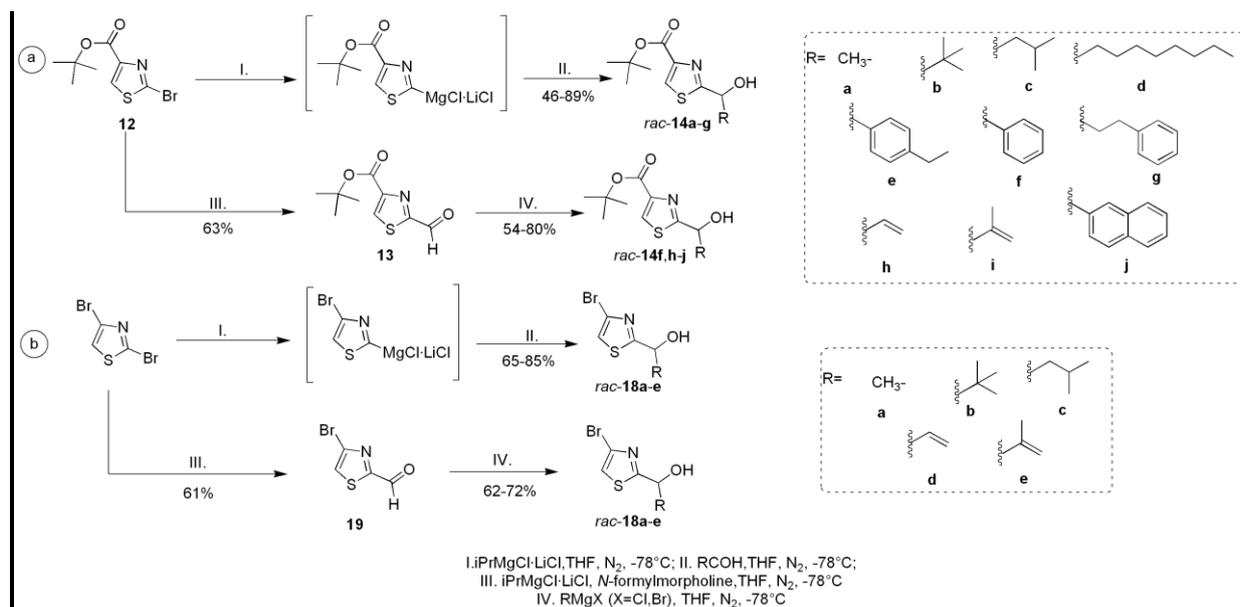


Schéma 33. La synthèse chimique (a) de 4-(*t*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués et (b) de 4-bromo-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués

Ces méthodes ont permis la préparation, avec de bons rendements, de tous les alcools thiazoliques racémiques de la thèse en voie leur dédoublement cinétique. Les acétates *rac*-**15a-i** et *rac*-**20a-e**, les propionates de *rac*-**16c-e,g,i** et *rac*-**21a-e** et les butanoates *rac*-**17c-e,g,i** et *rac*-**22a-e** correspondants ont été obtenus par l'acylation chimique des hétéroaryl alcools *rac*-**14a-i** et *rac*-**18a-e** avec le chlorure d'acétyle, l'anhydride propionique ou butyrique, en présence de pyridine (schéma 34).

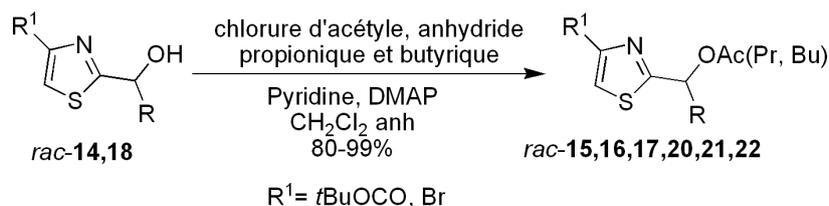


Schéma 34. Acylation chimique de de 4-(*t*-butoxycarbonyl)-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués et de 4-bromo-2-(1-hydroxyméthyl)thiazoles C-substitués

4.2.2. Résolution cinétique enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués

Avant de commencer la résolution enzymatique, la séparation chromatographique des alcools et leurs dérivés en forme racémique a été effectuée, pour identifier les temps de rétention spécifique pour tous les énantiomères (Partie Expérimentale section 6.2.3).

4.2.2.1. Réaction d'acylation enzymatique de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués

Afin d'obtenir des produits d'acylation d'une haute enantiopureté, différentes lipases ont été testées pour les réactions d'acylation à l'échelle analytique dans l'acétate de vinyle.

Pour l'acylation sélective de *rac-14a* ont été testées: les lipases A et B de *Candida antarctica* (CaL A and CaL B), la lipase de *Candida rugosa* (CRL), la lipase de *Candida cylindracea* (CCL), la lipase de *Pseudomonas cepacia* (LPS), la lipase de *Pseudomonas fluorescens* (LAK), l'estérase du foie de porc (PLE), l'aminocyclase I de rein de porc, l'estérase de *Rhizopus oryzae*, la lipase de pancréas de porc, la pénicilline G-amidase, les protéases 2A d' *Aspergillus oryzae*, la papaïne, la levure du boulanger, la lipase F de *Rhizopus oryzae*, la protéase PS d' *Aspergillus melleus*, parmi lesquelles seulement CaL A, LAK et CaL B ont montré de bons résultats dans l'acétate de vinyle (tableau 6).

Tableau 6. L'activité et de la sélectivité d'enzymes qui ont montré de bons résultats dans l'acétate de vinyle pour l'acylation de *rac-14a*

Entrée	Enzyme	Temps (h)	ee _s (%) (S)- 14a	ee _p (%) (R)- 15a	c (%)	E
1	CaL A	26	53,6	90,5	37,2	34
2	LAK	14	56,7	>99	36,4	>> 200
3	CaL B	14	>99	>99	50,0	>> 200

10 mg substrat, 10 mg enzyme, 1mL acétate de vinyle

L'acylation du *rac-14a* avec l'acétate de vinyle a été tout d'abord testée en présence de CaL B dans plusieurs solvants polaires et apolaires. Le meilleur résultat a été obtenu dans MTBE (méthyl tert-butyl éther), mais aussi le résultat dans DIPE (diisopropyléther) et acétonitrile ne peut pas être négligé (tableau 7).

Tableau 7. L'influence du solvant sur l'acylation sélective de *rac-14a* catalysé par CaL B en présence de l'acétate de vinyle

Entrée	Solvant	Temps (h)	ee _s (%) (S)- 14a	ee _p (%) (R)- 15a	c (%)	E
1	acétate de vinyle	1,5	71,1	>99	41,8	>> 200
2	chloroform	1,5	22,0	>99	18,2	>200
3	DIPE	1,5	84,8	>99	46,1	>> 200
4	acétonitrile	1,5	55,6	>99	35,9	> 200
5	MTBE	1,5	96,8	>99	49,4	>> 200
6	MTBE	2	>99	>99	50,0	>> 200

10mg substrat, 10 mg CaL B, 10µL acétate de vinyle, 1mL solvant organique

L'acylation à l'échelle analytique des autres alcools (*rac-14b-j*) a été effectuée dans la même manière que pour l'alcool *rac-14a*. Les mêmes enzymes et solvants ont été testés, aussi que différents donneurs d'acyle. A côté de l'acétate de vinyle ont été utilisées comme donneurs d'acyle le propionate et le butyrate de vinyle. Dans certains cas nous avons trouvé de meilleurs résultats avec d'autres donneurs d'acyle qu'en utilisant l'acétate de vinyle, par exemple l'acylation de *rac-14d* (tableau 8).

Tableau 8. L'influence de donneur d'acyle sur l'acylation sélective de *rac-14d* catalysé par CaL A dans DIPE

Entrée	Donneur d'acyle	Temps (h)	ee _s (%) (<i>S</i>)- 14d	ee _p (%) (<i>R</i>)- 15d	c (%)	<i>E</i>
1	acétate de vinyle	22	28	86	24,5	17
2	propionate de vinyle	4	34	>99	25,5	>200
3	butyrate de vinyle	4	34	>99	25,5	>200

10 mg substrat, 10 mg CaL A, 10 µL de donneur d'acyle, 1 mL DIPE

Après que toutes les acylations à l'échelle analytique ont été effectuées pour tous les alcools, les conditions optimales pour chaque réaction ont été sélectionnées (tableau 9).

4.2.2.2. L'hydrolyse/l'alcoolyse enzymatique des dérivés acylés de (thiazole-2-yl)-méthanols C-substitués

Pour l'hydrolyse ou l'alcoolyse des esters (*rac-15a-j*, *rac-16c-e*, *g-i*, *rac-17c-e*, *g-i*, *rac-20*, **21**, **22a-e**) nous avons utilisé les mêmes enzymes que dans l'acylation enzymatique, et nous avons observé que seulement CaL A, CaL B, PLE et CRL montrent de bons résultats. Aussi que dans le cas d'acylation, différents solvants, polaires et apolaires, ont été testés, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec DIPE et MTBE.

Il a été également observé que les réactions d'hydrolyse montrent meilleurs résultats si elles sont effectuées dans un mélange de tampon phosphate pH 7,4: DIPE 1: 1 ou 2:1 (v/v).

Les conditions optimales trouvées pour les réactions d'hydrolyse ou d'alcoolyse enzymatique des esters sont présentées dans tableau 10.

4.2.2.3. Synthèse à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérivés

Pour la synthèse stéréosélective à l'échelle préparative des alcools thiazoliques et leurs dérivés, ont été exécutées des expériences additionnelles, parce que dans certains cas la réaction enzymatique a eu une faible stéréosélectivité.

Alors que les réactions ont été arrêtées à basses conversions pour enrichir l'excès énantiomérique d'ester (*R*), pour enrichir l'excès énantiomérique de l'alcool (*S*) les réactions ont été arrêtées à des conversions élevées. La réaction d'hydrolyse a été traitée d'une manière similaire, mais dans cette réaction, aux conversions basses nous avons obtenu l'alcool (*R*), et aux conversions élevées, nous avons obtenu les esters (*S*).

Pour les expériences à l'échelle préparative, les dilutions, le rapport biocatalyseur: substrat et les conditions de réaction sont les mêmes que dans le cas des réactions à l'échelle analytique. Dans les cas où l'excès énantiomérique de l'alcool a été très faible, les deux expériences d'acylation décrites ci-dessus ont été utilisées. Afin d'obtenir l'ester (*R*) avec un excès énantiomérique élevé, les réactions enzymatiques ont été arrêtées à une basse conversion (14 à 41%). Pour obtenir les alcools (*S*) avec un excès énantiomérique haut, les réactions ont été arrêtées à des conversions élevées (50-56%) par filtration de l'enzyme.

Tableau 9. Les conditions optimales pour l'acylation enzymatique de *rac-14a-j* et *rac-18a-e*

Substrat	Conditions	ee _p (%)	ee _s (%)	Temps (h)	Conversion (%)	<i>E</i>
<i>rac-14a</i>	CaL B, MTBE, acétate de vinyle	>99	>99	2	50,0	>>200
<i>rac-14b</i>	Aucune activité					
<i>rac-14c</i>	CaL A, DIPE, acétate de vinyle	99	17	36	14,7	>200
<i>rac-14d</i>	CaL A, DIPE, butyrate de vinyle	99	34	4	25,6	>200
<i>rac-14e</i>	CaL A, DIPE, acétate de vinyle	94	25	22	21,0	41
<i>rac-14f</i>	CaL A, DIPE, acétate de vinyle	93	26	24	21,9	36
<i>rac-14g</i>	CaL A, DIPE bonne activité, mais non-sélective					
<i>rac-14h</i>	CaL B, DIPE/MTBE acétate de vinyle	98	72	18	42,4	>200
<i>rac-14i</i>	CaL A, acétate de vinyle	80	21	18	20,8	11
<i>rac-14j</i>	L'acylation enzymatique n'a pas commencée avec nos enzymes					
<i>rac-18a</i>	CaL B, DIPE, butyrate de vinyle	99	84	2	45,9	>200
<i>rac-18b</i>	CaL A a montré une faible activité, mais non sélective					
<i>rac-18c</i>	CaL A a été active, mais non sélective					
<i>rac-18d</i>	CaL A, DIPE, acétate de vinyle	83	58	12	41,1	19
<i>rac-18e</i>	CaL A, acétate de vinyle	47	99	12	67,8	13

Dans les deux cas, la composition énantiomérique de ses homologues de réaction a été surveillée par l'HPLC. Après l'enzyme a été filtrée, les solvants sont éliminés sous vide et purifiés par chromatographie sur colonne en utilisant le mélange *n*-hexane:AcOEt 9:1 comme solvant.

L'hydrolyse enzymatique à l'échelle préparative de *rac-15a-i*, *rac-16,17c-e*, *g-i* et *rac-20, 21, 22a-e* a également été effectuée sous les mêmes conditions que celles utilisées pour les réactions à l'échelle analytique. Seulement dans certains cas où l'excès énantiomérique de l'alcool était trop faible, les réactions ont été arrêtées à la conversion plus faible que dans les réactions d'échelle analytique afin d'obtenir les alcools (*R*) avec un excès énantiomérique élevé.

Après l'arrêt de la réaction d'hydrolyse, le mélange réactionnel a été extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, suivie par l'évaporation du solvant à température ambiante et la purification des composants de la réaction par chromatographie sur colonne en utilisant comme solvant *n*-hexane:AcOEt 9:1.

Les excès énantiomériques, le rendement et le pouvoir rotatoire de chaque alcool et de son dérivé acylé de l'expérience à l'échelle préparative sont présentés dans le tableau 11.

4.2.3. Assignment de la configuration absolue de (*S*)- ou (*R*)-(thiazole-2-yl)-méthanols *C*-substitués

La configuration absolue de dérivés énantiomériquement enrichis de 2-hydroxyméthyl thiazoles a été assignée par l'analyse des spectres ¹H NMR des dérivés de Mosher d'alcools thiazoliques.

Tableau 10. Conditions optimales pour l'hydrolyse /l'alcoolyse des esters (*rac-15a-j*, *rac-16c-e*, *g-i*, *rac-17c-e*, *g-i*, *rac-20*, *21*, *22a-e*)

Substrat	Conditions	ee _p (%)	ee _s (%)	Temps h	Conversion (%)	<i>E</i>
<i>rac-15a</i>	CaL B, DIPE 10eq. MeOH	>99	>99	8	50,0	>>200
<i>rac-17b</i>	CaL B, DIPE 10eq. MeOH	99	99	48	50,0	>>200
<i>rac-15c</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	95	99	18	51,1	190
<i>rac-15d</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	88	26	22	22,8	20
<i>rac-16e</i>	CaL A, DIPE 10 eq. MeOH	72	25	48	25,8	8
<i>rac-15f</i>	PLE, DIPE dans tampon phosphate pH 7,4 1:1 montre une certaine activité mais aucune sélectivité					
<i>rac-15g</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	58	12	12	17,1	4
<i>rac-15h</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	84	88	2	51,1	33
<i>rac-15i</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	81	38	2	31,9	14
<i>rac-15j</i>	L'hydrolyse ou l'alcoolyse n'ont pas commencées avec nos enzymes					
<i>rac-22a</i>	CaL B, 10 eq. MeOH,	97	99	2	50,5	>200
<i>rac-22b</i>	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	99	38	57	27,7	>200
<i>rac-21c</i>	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	99	35	48	26,1	>200
<i>rac-20d</i>	PLE, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:1	40	80	2	66,7	6
<i>rac-22e</i>	CRL, DIPE : tampon phosphate pH 7,4 1:2	76	21	22	21,9	9

La prédiction du stéréoisomère le plus réactif (alcool secondaire ou son ester) en peut se faire selon la règle empirique de Kazlauskas¹⁷³ pour prédire l'énantiomère qui réagit plus rapidement lors de la résolution des alcools secondaires chiraux, les configurations absolues des produits obtenus par la résolution cinétique catalysée par la lipase peuvent être attribuées²²¹. Toutefois, quelques exceptions à cette règle ont été rapportées jusqu'à présent²²².

Par conséquent, la configuration absolue de nouveaux alcools énantiopurs a été déterminée par une étude détaillée des spectres ¹H RMN dans le cas des dérivés de Mosher de **14a**. La configuration absolue du centre stéréogénique de **14a** a été déterminée par l'application de la méthode avancée de Mosher²²³ pour les esters **23** et **24** qui ont été obtenus à partir de l'alcool secondaire énantiopur **14a** par l'acylation avec (*S*)-MTPA-Cl ou (*R*)-MTPA-Cl en présence de DMAP (Fig. 2). La comparaison du spectre ¹H RMN des esters **23** et **24** a indiqué que le centre stéréogénique résolu d'alcool énantiopur **14a** de la réaction d'acylation est (*S*) (fig. 2). Les données structurales²²⁴ précédentes suggèrent que la conformation la plus plausible du fragment (*S*)-MTPA est celle présentée dans la Figure 2. Si oui, dans le cas de (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a**, il y a une répulsion stérique entre le groupement

hétéroaryle de **14a** et le groupement phényle de la contrepartie MTPA. En revanche, dans le cas de (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a**, les groupes hétéroaryle et phényle ne sont pas proximaux.

Tableau 11. Excès énantiomériques, rendement et pouvoir rotatoire pour l'acylation et l'hydrolyse/l'alcoolyse à l'échelle préparative

Composé	ee (%)	Rendement (%)	$[\alpha_D]^{25}$	Composé	ee (%)	Rendement (%)	$[\alpha_D]^{25}$
(<i>S</i>)- 14a	99	42,5	-24	(<i>S</i>)- 15a	99	45,8	-33
(<i>R</i>)- 14a	99	26,2	+24	(<i>R</i>)- 15a	97	35,8	+32
(<i>R</i>)- 14b	94	45,3	+17	(<i>S</i>)- 15b	99	42,7	-18
(<i>S</i>)- 14c	>99	32,8	-14	(<i>R</i>)- 15c	86	43,3	+29
(<i>R</i>)- 14c	99	33,7	+14	(<i>S</i>)- 15d	26	32,8	-5
(<i>S</i>)- 14d	44	45,7	-17	(<i>R</i>)- 15e	94	20,2	-17
(<i>R</i>)- 14d	99	29,5	+38	(<i>R</i>)- 15f	74	39,8	+6
(<i>S</i>)- 14e	25	42,8	+6	(<i>S</i>)- 15h	84	46,5	-69
(<i>R</i>)- 14e	72	10,8	-16	(<i>R</i>)- 15h	98	41,9	+80
(<i>S</i>)- 14f	93	43,5	-4	(<i>S</i>)- 15i	38	21,3	-17
(<i>S</i>)- 14h	72	46,3	-12	(<i>R</i>)- 15i	80	22,9	+35
(<i>R</i>)- 14h	88	47,8	+15	(<i>S</i>)- 16e	25	43,8	+2
(<i>S</i>)- 14i	80	26,7	-20	(<i>S</i>)- 17c	99	44,4	-27
(<i>R</i>)- 14i	80	28,1	+20	(<i>R</i>)- 17d	99	33,5	+11
(<i>S</i>)- 18a	92	26,6	-21	(<i>S</i>)- 20d	80	34,3	-14
(<i>R</i>)- 18a	99	43,8	+21	(<i>R</i>)- 20d	83	42,0	+14
(<i>R</i>)- 18b	99	20,3	+64	(<i>R</i>)- 20e	47	42,8	+9
(<i>R</i>)- 18c	99	15,5	+35	(<i>S</i>)- 20c	72	16,1	-49
(<i>S</i>)- 18d	74	34,5	-3	(<i>S</i>)- 22a	99	49,1	-32
(<i>R</i>)- 18d	68	37,9	+2	(<i>R</i>)- 22a	99	49,3	+32
(<i>S</i>)- 18e	99	24,3	-21	(<i>S</i>)- 22b	38	33,3	-6
(<i>R</i>)- 18e	63	10,3	+14	(<i>S</i>)- 22e	21	42,8	-6

Donc, basé sur la sélectivité observée de l'estérification, les signaux $^1\text{H-NMR}$ des deux diastéréoisomères, (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a** et (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a**, pourraient être attribués sans ambiguïté comme suit: les signaux $\delta = 1,73\text{-}1,75$ ppm et $\delta = 8,01$ ppm appartenant aux groupes $-\text{CH}_3$ et $-\text{CH}$, respectivement dans l'environnement de (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a**, alors que le signal à $\delta = 1,80\text{-}1,83$ ppm et $\delta = 7,95$ ppm appartenait à le diastéréoisomère (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a** (Figure 3 et 4). La preuve est également fournie par l'effet diamagnétique du groupe phényle sur les groupes proximaux. Ainsi que dans le cas de (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a** le fort effet diamagnétique du noyau phényle forcent les protons $-\text{CH}_3$ proximaux de résonner vers les champs faibles (Figure 2a). En effet, les protons $-\text{CH}_3$ sont plus blindés, $\delta_{\text{CH}_3} = 1,73\text{-}1,75$ ppm, que les protons $-\text{CH}_3$ de (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a** ($\delta_{\text{CH}_3} = 1,80\text{-}1,83$ ppm) où la distance entre le phényle et le groupe méthyle est plus élevée (Figure 2b). Les protons méthoxy de la (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a** ont également été trouvés d'être plus blindés, $\delta_{\text{OCH}_3} = 3,56$ ppm, par comparaison avec leurs analogues dans (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a**, $\delta_{\text{OCH}_3} = 3,58$ ppm. Ceci est une conséquence de l'effet diamagnétique de l'anneau hétéroaryle proximal (Figure 3).

Cependant, dans ce cas l'effet diamagnétique de la portion hétéroaryle est plus faible, comme illustré par la différence entre les valeurs de le déplacement chimique, $\Delta\delta_{\text{CH}_3} = 0,077$ ppm et $\Delta\delta_{\text{OCH}_3} = 0,024$ ppm, en raison de la plus grande distance entre le groupe $-\text{OCH}_3$ et la portion hétéroaryle. Le proton de ^5CH de l'anneau thiazolique s'avère moins blindé pour le (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a** ($\delta_{\text{CH}} = 8,013$ ppm) que pour le (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a** ($\delta_{\text{CH}} = 7,959$ ppm). Ceci s'explique par l'effet diamagnétique de l'anneau hétéroaryle proximal (Figure 4). L'estérification de l'alcool énantiomériquement pur restant non transformé au cours de la réaction d'acylation catalysé par CaL B avec le chlorure de (*R*)-MTPA, produit le diastéréoisomère à bas champ (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a** (Figure 3 et 4), confirmant ainsi la configuration absolue (*S*) prévue par la règle empirique de Kazlauskas.

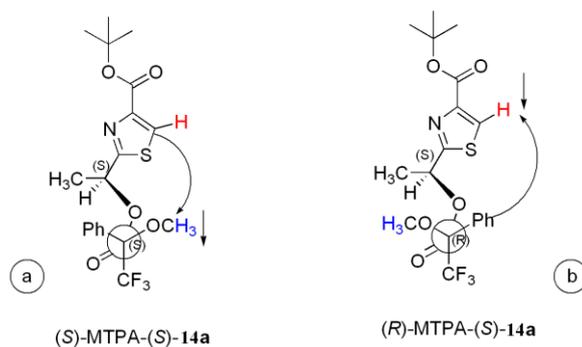


Figure 2. Dérive (*S*)- et (*R*)-MTPA de (*S*)-**14a**

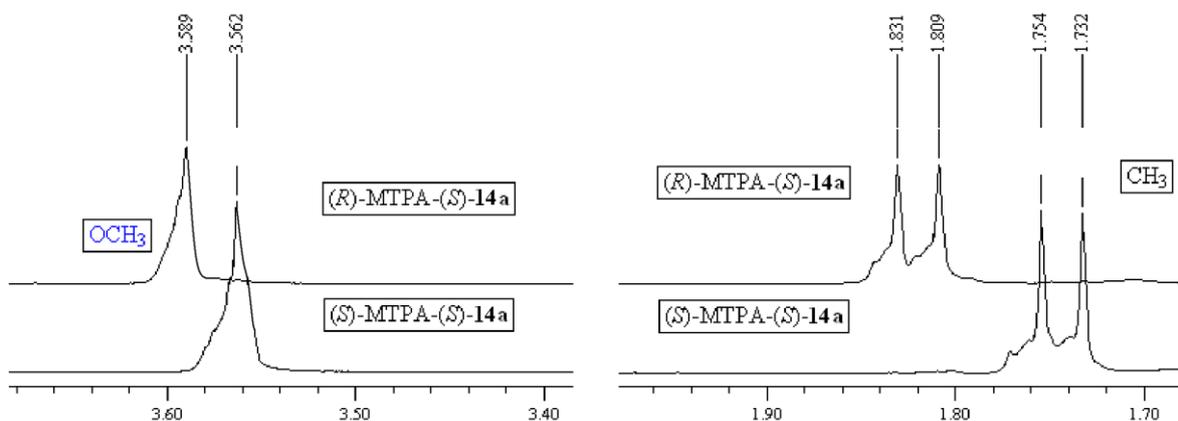


Figure 3. Les signaux des protons de $-\text{CH}_3$ et $-\text{OCH}_3$ dans les spectres ^1H NMR de (*R*)-MTPA-(*S*)-**14a** et de (*S*)-MTPA-(*S*)-**14a**

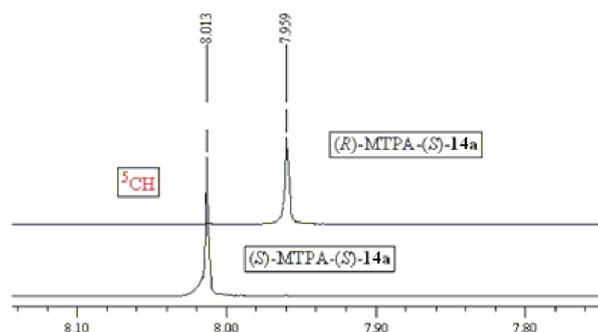


Figure 4. Les signaux de protons $-^5\text{CH}$ dans les spectres ^1H NMR de (R) -MTPA- (S) -**14a** et de (S) -MTPA- (S) -**14a**

A partir des spectres RMN et en utilisant le même raisonnement que dans le cas de l'alcool **14a** et les données expérimentales obtenues, nous avons établi le centre stéréogénique résolu des alcools. La règle empirique de Kazlauskas a été confirmée dans tous les cas étudiés.

4.3. Conclusions

Les travaux présentés ci-dessus décrivent l'utilisation de la résolution enzymatique cinétique pour la synthèse des deux énantiomères de plusieurs nouveaux alcools thiazoliques secondaires et de leurs dérivés. Pour les réactions d'acylation enzymatique, nous avons utilisé la lipase CaL A ou CaL B dans différents solvants organiques et l'acétate ou butyrate de vinyle, pour obtenir l'énantiomère enrichi des alcools *S* et des esters *R*. Pour l'hydrolyse enzymatique, nous avons utilisé PLE ou CRL en tampon phosphate pH 7,4 et DIPE en vue d'obtenir l'énantiomère enrichi de l'alcool *R* et de l'ester *S*. Pour les réactions d'alcoololyse nous avons utilisé la lipase CaL A ou CaL B dans DIPE et avec du méthanol. Les réactions enzymatiques ont montré des sélectivités et activité de modérées à bonnes. En utilisant l'acylation enzymatique nous avons obtenu le (S) -tert-butyl-2-(1-hydroxy-3-methylbutyl)thiazole-4-carboxylate, qui est un synthon pour la synthèse totale de l'Archazolid A, avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique. La configuration absolue des alcools synthétisés a été déterminée par l'analyse des spectres ^1H NMR de l'ester de Mosher des alcools obtenus et elle est en accord avec la règle empirique de Kazlauskas.

Bibliographie

- ¹ Sheldon R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Marcel Dekker Inc, New York, **1993**.
- ² (a) Patel R.N., Goswami A., Chu L., Donovan M.J., Nanduri V., Goldberg S., *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 1247–1258; (b) Patel R.N., *Food Technol. Biotech.*, **2004**, *42*, 305–325.
- ³ (a) Ahuja S. *Chiral Separations: Application and Technology*, American Chemical Society, **1997**; (b) Buchholz K, Kasche V., Bornscheuer U.T. *Biocatalysts and Enzyme Technology*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, **2005**; (c) Rasor J.P., Voss E. *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *221*, 145–158; (d) Hillier M.C., Reider P.J. *Drug Discov. Today*, **2002**, *7*, 303–314.
- ⁴ Ward R.S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1475-1490.
- ⁵ Boykin D. W., Kumar A., Spychala J., Zhou M., Lombardy R. J., Wilson W. D., Dykstra C. C., Jones S. K., Hall J. E., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 912-916.
- ⁶ Pour M., Spulak M., Buchta V., Kubanov P., Voprsalova M., Wsol V., Fakova H., Koudelka P., Pourova H., Schiller R., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2701-2706
- ⁷ Mortensen D. S., Rodriguez A. L., Carlson K. E., Sun J., Katzenellenbogen B. S., Katzenellenbogen J. A., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838-3848.
- ⁸ (a) Jin Z., Li, Z., Huang R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 454-476; (b) Yeh V. S. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995-12042; (c) Jin Z. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 584-605; (d) Wang Y., Janjc J., Kozmin S. A. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1161-1169; (e) Jin Z. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 196-229; (f) Marson C. M., Saadi M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3892-3893; (g) Jin Z. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464-496; (h) Jin Z. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 382-445.
- ⁹ Verrier C. *Etude des nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe palladocatalysées de la liaison C-H en série oxazole-4-carboxylate: Application à la synthèse de molécules naturelles et de sondes fluorescentes oxazoliques*, **2010**.
- ¹⁰ (a) Bagley M. C., Dale J. W., Merritt E. A., Xiong X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685-714; (b) Hughes R. A., Moody C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930-7954.
- ¹¹ Hargrave K. D., Hess F. K., Oliver J. T. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1158-1163.
- ¹² Patt W. C., Hamilton H.W., Taylor M. D., Ryan M. J., Taylor D. G. Jr., Connolly C. J. C., Doherty A. M., Klutchko S. R., Sircar I., Steinbaugh B. A., Batley B. L., Painchaud C. A., Rapundalo S. T., Michniewicz B. M., Olson S. C. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562-2572.
- ¹³ Sharma P. K., Sawhney S. N., Gupta A., Singh G. B., Bani S. *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 376-381.
- ¹⁴ Jaen J. C., Wise L. D., Caprathe B. W., Tecle H., Bergmeier S., Humblet C. C., Heffner T. G., Meltzner L. T., Pugsley T. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 311-317.
- ¹⁵ (a) Tsuji K., Ishikawa H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1601-1606; (b) Khalil A. M., Berghot M. A., Gouda M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4434-4440.
- ¹⁶ Bell F. W., Cantrell A. S., Hogberg M., Jaskunas S. R., Johansson N. G., Jordon C. L., Kinnick M. D., Lind P., Morin J. M., Jr., Noreen R., Oberg B., Palkowitz J.A., Parrish C. A., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R. J., Vasileff R. T., Vrang L., West S. J., Zhang H., Zhou X. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4929-4936.
- ¹⁷ Ergenc N., Capan G., Gunay N. S., Ozkirimli S., Gungor M., Ozbey S., Kendi E. *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 343-347.
- ¹⁸ Badorc A., Bordes M. F., De Cointet P., Savi P., Bernat A., Lale A., Petitou M., Maffrand J. P., Herbert J. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3393-3401.
- ¹⁹ Rudolph J., Theis H., Hanke R., Endermann R., Johannsen L., Geschke F. U. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626.
- ²⁰ (a) Burger A., *Introduction: History and Economics of Medicinal Chemistry*, Burger's Medicinal Chemistry, Part I, 4th edn., John Wiley & Sons, New York, **1980**, 7–22; (b) Burger A., *Drugs and People: Medications, Their History and Origins, and the Way They Act*, University Press of Virginia, USA, **1986**, 4.
- ²¹ (a) Johnson M. R., *Analgetics in M. E. Wolff (Ed.), Burger's Medicinal Chemistry, Part III*, 4th edn., Wiley-Interscience, New York, **1981**, 707; (b) Eap C. P., Finkbeiner T., Gastpar M., Scherbaum N., Powell K., Baumann P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *50*, 385–389.
- ²² Ariëns E. J., *Chiral Separations by HPLC*, Ellis Horwood Limited, UK, **1989**, 31–68.
- ²³ Cotzias G. C., Papavasiliou P. S., Gellene R., *New Engl. J. Med.*, **1969**, *280*, 337–345.
- ²⁴ (a) Loffet A., *J. Pept. Sci.* **2002**, *8*, 1-7; (b) Kee S., Jois S.D.S., *Curr. Pharm. Design.* **2003**, *9*, 1209-1224.
- ²⁵ Hanessian S., McNaughton Smith G., Lombart H.G., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854.
- ²⁶ (a) Wang L., Schultz P.G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 34-66; (b) Sun H., Zaneta C.J., Yang C.Y., Xu L., Liu M., Tomita Y., Pan H., Yoshioka Y., Krajewski K.P., Roller P., Wang S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16686-16687; (c) Oost T.K., Sun C., Armstrong R.C., Al-Assaad A.S., Betz S.F., Deckwerth T.L., Ding H., Elmore S.W., Meadows R.P., Olejniczak E.T., Oleksijew A., Oltersdorf T., Rosenberg S.H., Shoemaker A.R., Tomaselli K.J., Zou H., Fesik S.W., *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4417-4426.
- ²⁷ Loranger A. W., Lee J.E., McDowell F. *Arch. Gen. Psychiatry.* **1972**, *26*, 163-168.
- ²⁸ (a) Brem S., Grossman S.A., Carson A., New P., Phuphanich S., Alavi J.B., Mikkelsen T., Fisher J.D. *Neuro. Oncol.*, **2005**, *7*, 246-253; (b) Brewer J.G. *Drug. Dis. Today*, **2005**, *10*, 1103-1109; (c) Walsh J.M., *Am. J. Med.*, **1956**, *21*, 487-495.
- ²⁹ (a) Louwrier A., Knowles C.J., *Enzym. Microb. Techn.*, **1996**, *19*, 562-571; (b) Lee D.C., Lee S.G., Kim H.S. *Enzym. Microb. Techn.*, **1996**, *18*, 35-40.
- ³⁰ (a) Wong J.M., Forrest K.A., Snabes M.C., Zhao S.Z., Cerish G.E., Kennedy S.H. *Hum.Reprod.Update*, **2001**, *7*, 92-101; (b) Jacobs L.A., Fields C.S., Thie J.L., Coulam C.B. *Int.J.Fert.*, **1991**, *36*, 30-35; (c) Minaguchi H., Wong J.M., Snabes M.C. *J. Reprod. Med.*, **2000**, *45*, 481-489.
- ³¹ (a) Bommarius A.S., Riebel B.R., *Biocatalysis: Fundamentals and applications*, Weinheim:Wiley-VCH Verlag GmbH; **2004**; (b) Ahmad A.L., Oh P.C., Abd Schukar S.R. *Biotechnol. Adv.*, **2009**, *27*, 286-296.
- ³² (a) Williams R.M., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; (b) Wirth T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 225-227; (c) Ma J.A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290-4299.
- ³³ Duthaler R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650.
- ³⁴ (a) Burk M.J., *Accounts Chem. Res.* **2000**, *33*, 363-372; (b) Noyori R., Ohkuma T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73; (c) Barrett G. C. *Resolution of amino acids. In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids* Chapman and Hal, London, **1985**, 338–353.
- ³⁵ Kato D.I., Miyamoto K., Ohta H., *Biocatal. Biotransform.* **2005**, *23*, 375-379.
- ³⁶ (a) Ward R.S., *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; (b) Stecher H., Faber K., *Synthesis* **1997**, 1-16; (c) Caddick S., Jenkins K., *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447-456; (d) Faber K., *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5004-5010; (e) Huerta F.F., Minidis A.B.E., Backvall J.E., *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331; (f) El Gihani M.T., Williams J.M.J., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15; (g) Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 565-571; (h) Noyori R., Tokunaga M., Kitamura M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36-55.

- ³⁷ Servi S., Tessaro D., Pedrocchi-Fantoni G. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 715–726.
- ³⁸ Bradshaw C.W., Wong C.H., Hummel W., Kula M.R., *Bioorg. Chem.* **1991**, 19, 29–39.
- ³⁹ Bommarius A.S., Schwarm M., Drauz K., *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **1998**, 5, 1–11
- ⁴⁰ Asano Y., Yamada A., Kato Y., Yamaguchi K., Hibino Y., Hirai K., Kondo K., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5567–5571.
- ⁴¹ Kragl U., Kruse W., Hummel W., Wandrey C. *Biotechnol. Bioeng.* **1996**, 52, 309–319.
- ⁴² Shaked Z., Whitesides G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7104–7105.
- ⁴³ (a) Li T., Kootstra A.B., Fotheringham I.G., *Org. Process. Res. Dev.* **2002**, 6, 533–538; (b) Taylor P.P., Pantaleone D.P., Senkpeil R.F., Fotheringham I.G., *Trends Biotechnol.* **1998**, 16, 412–418.
- ⁴⁴ Chen S.T., Tseng M.J., Kao T., Sookkheo B., Surat T., U.S. Patent **2000**, 6,146,859.
- ⁴⁵ Lo H.H., Hsu S.K., Lin W.D., Chan N.L., Hsu W.H. *Biotechnol. Progr.* **2005**, 21, 411–415.
- ⁴⁶ (a) Senuma M., Nakamichi K., Nabe K., Nishimoto S., Tosa T. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1989**, 22, 141–50; (b) Cho B.K., Seo J.H., Kang T.W., Kim B.G., *Biotechnol. Bioeng.* **2003**, 83, 226–234.
- ⁴⁷ (a) Chenault H. K., Dahmer J., Whitesides G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6354–6364; (b) Bommarius A. S., Drauz K., Klenk H., Wandrey C. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1992**, 672, 126–136; (c) Sato T., Tosa T. *Bioprocess. Technol.* **1993**, 16, 3–4.
- ⁴⁸ Youshko M. I., van Lances L.M., Sheldon R.A., Svedas V.K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1933–1936.
- ⁴⁹ Schmiedeberg O., *Arch. Exp. Pathol. Phar.* **1881**, 13, 379–392.
- ⁵⁰ Smorodinzev I. A., *Z. Physiol. Chem.* **1922**, 124, 123.
- ⁵¹ Greenstein J. P., Wints M. *Chemistry of the Amino Acids*, Wiley: London, New York, **1961**, 1, 715–760, and references cited therein.
- ⁵² Bimbaum S. M., Levintow R., Kingsley B., Greenstein J. P., *J. Biol. Chem.* **1952**, 194, 445–470.
- ⁵³ (a) Boger D. L., Keim H., Oberhauser B., Schreiner E. P., Foster C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6197–6205; (b) Yokoyama Y., Osanai K., Mitsunashi M., Kondou K., Murakami Y., *Heterocycles* **2001**, 55, 653–659.
- ⁵⁴ (a) Machado G.D.C., Gomez M. Jr., Antures O.A.C., Ostereicher E.G., *Process Biochem.* **2005**, 40, 3186–3189; (b) Pozea P. V., Toşa M. I., Paizs C., Irimie F. D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1959–1964.
- ⁵⁵ (a) Kameda Y., Toyoura E., Kimura Y., Yamazoe H., *Nature* **1952**, 169, 1016; (b) Yamazoe H., *Nature* **1958**, 181, 1225. (c) Sugie M., Suzuki, H., *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 1089–1095; (d) Konda-Yamada Y., Okada C., Yoshida K., Umeda Y., Arima S., Sato N., Kai T., Takayamagi H., Harigaya Y., *Tetrahedron* **2002**, 58, 7851–7861.
- ⁵⁶ (a) Servi S. *Synthesis* **1990**, 1, 1–25; (b) D'Arrigo P., Högberg H-E, Pedrocchi-Fantoni G, Servi S. *Biocatal. Biotransform.* **1994**, 9, 299 – 312.
- ⁵⁷ (a) Sybesma W.F.H., Straathof A.J.J., Jongejan A.J., Pronk J.T., Heijnen J.J. *Biocatal. Biotransformation* **1998**, 16, 95 –134; (b) Toşa M. I., Pozea P. V., Paizs C., Irimie F. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2068–2071; (c) Paizs C., Toşa M. I., Majdik C., Moldovan P. V., Novák L., Kolonits P., Marcovici A., Irimie F. D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1491–1501; (d). Busto E., Gotor-Fernandez V., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1007–1016.
- ⁵⁸ (a) Sato T, Fujisawa T. *Biocatal. Biotransformation* **1990**, 3, 1 – 15; (b) Kanno O, Kawamoto I. *Tetrahedron* **2000**, 31, 5639 – 5648.
- ⁵⁹ Bialecka-Florjanczyk E., Majewska E. *Synth Commun* **2010**, 40, 1264 – 1269.
- ⁶⁰ Glanzer B.I, Faber K., Griengl H. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 771 – 778.
- ⁶¹ Gais H. J., Theil F., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, 407–412.
- ⁶² Santos A. M., Vidal M., Pacheco Y., Frontera J., Baez C., Omellas O., Barletta G., Griebenow K., *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, 74, 295–308.
- ⁶³ Altreuter D. H., Dordick J. S., Clark D. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1871–1876.
- ⁶⁴ Kullmann W., *Enzymatic Peptide Synthesis*, CRC: Boca Raton, Florida, **1987**, 47–48.
- ⁶⁵ (a) Miyazawa T., Iwanaga H., Yamada, T., Kuwata S., *Chirality* **1992**, 427, 431; (b) Miyazawa T., *Fluorine-Containing Amino Acids: Synthesis and Properties*, Wiley: Chichester, **1995**.
- ⁶⁶ Miyazawa T., Hiramatsu M., Murahima T., Yamada T., *Biocatal. Biotransfor.* **2003**, 21, 93–100.
- ⁶⁷ Miyazawa T., Masaki S., Tanaka K., Yamada T., *Lett. Pept. Sci.* **2003**, 10, 83–87.
- ⁶⁸ Miyazawa T., Imagawa K., Miniwa H., Miyamoto T., Yamada T., *Tetrahedron* **2005**, 61, 10254–10261.
- ⁶⁹ Miyazawa T., *Amino Acids* **1999**, 16, 191–213.
- ⁷⁰ Miyazawa T., Iwanaga H., Ueji S., Yamada T., *Biocatal. Biotransfor.* **2000**, 17, 445–458.
- ⁷¹ Turner N.J., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 114–119.
- ⁷² Martin T., Massif C., Wermester N., Linol J., Tisse S., Cardinael P., Coquerel G., Bouillon J.P, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2011**, 22, 12–21.
- ⁷³ Pietzsch M., Syldatk C., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2002**, II, 761.
- ⁷⁴ Gu R.L., Lee I.S., Sih C.J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1953–1956.
- ⁷⁵ Servi S., Tessaro D., Pedrocchi-Fantoni G. *Coordin. Chem. Rev.* **2008**, 252, 715–726
- ⁷⁶ Gerlt J.A., Kenyon G.L., Kozarich J.W., Neidhart D.J., Petsko G.A., Powers V.M., *Curr. Opin. Struc. Biol.* **1992**, 2, 736–742.
- ⁷⁷ Rios A., Richard J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8375–8376.
- ⁷⁸ (a) Shaw J.P., Petsko G.A., Ringe D., *Biochemistry* **1997**, 36, 1329–1342; (b) Faraci W.S., Walsh C.T., *Biochemistry* **1988**, 27, 3267–3276.
- ⁷⁹ (a) Bhattacharya A., Araullo-McAdams C., Meiers M.B., *Synthetic Commun.* **1994**, 2449–2459; (b) Tabushi I., Kuroda Y., Yamada M., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5695–5698; (c) Liljebblad A., Kiviniemi A., Kanerva L., *Tetrahedron* **2004**, 60, 671–677; (d) Zimmermann V., Beller M., Kragl U., *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 622–627; (d) Asano Y., Yamaguchi S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7696–7697; (e) Schichl D. A., Enthaler S., Holla W., Riermeier T., Kragl U., Beller M., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3506–3512.
- ⁸⁰ (a) Clark J.C., Phillips G.H., Steer M.R., *J. Chem. Soc., Perk. T. I* **1976**, 475–481; (b) Honnoraty A.M., Mion L., Collet H., Teissedre R., Commeyras A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 709.
- ⁸¹ Chen S.T., Huang W.H., Wang K.T., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7580–7581.
- ⁸² Kim Y., Park J., Kim M.-J., *ChemCatChem* **2011**, 3, 271 – 277.
- ⁸³ (a) Reetz M. T., *K. Schimossek Chimia* **1996**, 50, 668– 669; (b) Paetzold J., Backvall J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17620–17621 ; (c) Parvulescu A., De Vos D., Jacobs P., *Chem. Commun.* **2005**, 5307– 5309 ; (d) Stirling M., Blacker J., Page M. I., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1247– 1250; (e) Parvulescu A. N., Jacobs P. A., De Vos D. E., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 113–121; (f) Shakeri M., Engström K., Sandström A. G., Backvall J.-E., *ChemCatChem*, **2010**, 2, 534–538; (g) Kim Y., Park J., Kim M.-J., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5581–5584.
- ⁸⁴ Choi Y. K., Kim Y., Han K., Park J., Kim M.-J., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9543 –9545
- ⁸⁵ Kim M.-J., Kim W.-H., Han K., Choi Y. K., Park J., *Org. Lett.* **2007**, 9, 1157 – 1159.
- ⁸⁶ Tessaro D., Molla G., Pollegioni L., Servi S. *Modern biocatalysis: Chemoenzymatic deracemization methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 195–311.

- ⁸⁷ (a) Pilone M.S., *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1732-1747; (b) Crump S.P., Rozzell J.D., *Biocatalytic Production of Amino Acids by Transamination in Biocatalytic Production of Amino Acids and Derivatives*, Wiley, NY, **1992**, 43; (c) Rozzell J.D., Bommarius A.S., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2002**, *II*, 873; (d) Chibata I., Tosa T., Sano R., *Appl. Microbiol.* **1965**, *13*, 618-624.
- ⁸⁸ Fotheringham I.G., Taylor P.P., Ton J.L., US Patent, **1998**, 5.728.555.
- ⁸⁹ (a) Soda K., Oikawa T., Yokoigawa K., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, *11*, 149-153; (b) Huh J.W., Yokoigawa K., Esaki N., Soda K., *J. Ferment. Bioeng.* **1992**, *74*, 189-190; (c) Fotheringham I., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 120-124.
- ⁹⁰ (a) Fotheringham I., Archer I., Carr R., Speight R., Turner N.J., *Biochem. Soc. T.* **2006**, *34*, 287-290; (b) Alexandre F.R., Pantaleone D.P., Taylor P.P., Fotheringham I.G., Ager D.J., Turner N.J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 707-710; (c) Beard T.M., Turner N.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 246-247; (d) Enright F.R., Alexandre G., Roff I.G., Fotheringham M.J., Dawson N.J., Turner J., *Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2636-2637.
- ⁹¹ Caligiuri A., D'Arrigo P., Gefflaut T., Molla G., Pollegioni L., Rosini E., Rossi C., Servi S., *Biocatal. Biotransform.* **2006**, *24*, 409-413.
- ⁹² (a) Strecker A., *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51; (b) Strecker A., *Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349-351.
- ⁹³ (a) Kunz H. *Stereoselective Synthesis* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, *E21b*, 1931-1952. (b) Harada K., *Nature* **1963**, *200*, 1201; (c) Grçger H., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2827.
- ⁹⁴ Merino P., Marques-Lopez E., Tejero T., Herrera R. P., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1219-1234.
- ⁹⁵ (a) Vachal P., Jacobsen E. N., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870; (b) Vachal P., Jacobsen E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014; (c) Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N., *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336-1338; (d) Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281; (e) Doyle A. G., Jacobsen E. N., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; (f) Taylor M. S., Jacobsen E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543; (d) Akiyama T., Itoh J., Fuchibe K., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010;
- ⁹⁶ Harriman D. J., Deleavey G. F., Lambropoulos A., Deslongchamps G., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 13032-13038.
- ⁹⁷ (a) Rueping M., Sugiono E., Azap C., *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679-2681; (b) Rueping M., Sugiono E., Azap C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.
- ⁹⁸ (a) Pan S. C., Zhou J., List B., *Synlett.* **2006**, 3275-3276; (b) Pan S. C., Zhou J., List B., *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 618-620; (c) Pan S. C., Zhou J., List B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612-614; (d) Corey E. J., Grogan M. J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160; (e) Reingruber R., Baumann T., Dahmen S., Brase S., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1019-1024.
- ⁹⁹ (a) Taylor M. S., Jacobsen E. N., *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550-1573; (b) Wu Q.-H., Gao Y.-J., Li Z., Wang J.-M., Wang C., Ma J.-J., Song S.-J., *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1491-1501. (e) Rueping M., Sugiono E., Moreth S. A., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759-764; (f) Wen Y., Xiong Y., Chang L., Huang J., Liu X., Feng X., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7715-7719; (g) Wen Y., Gao B., Fu Y., Dong S., Liu X., Feng X., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6789-6795; (h) Simon J., Nguyen T.T., Chelain E., Lensen N., Pytrowicz J., Chaume G., Brigaut T., *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, *22*, 309-314.
- ¹⁰⁰ (a) Kagan H.B., Fiaud J.C. *Top Stereochem.* **1978**, *10*, 175-286; (b) Noyori R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1994**; (c) Mahrwald R., *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ¹⁰¹ (a) Laumen K., Breitgoft D., Schreider M.P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1459-1461. (b) Patel R.N., *Enzym. Microb. Tech.*, **2002**, *31*, 804-826. (c) Raminelli C., Comasseto J.V., Andrade L. H., Porto A. L. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3117-3122.
- ¹⁰² (a) Kamal A., Krishnaji T., Hascer N., Khan A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2007**, *47*, 1-5; (b) Oguzkaya F., Sahin E., Tanyeli C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3004-3009; (c) Cheedrala R. K., Sachwani R., Krishna P. R., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 901-905; (d) Mancilla G., Femenía-Ríos M., Grande M., Hernández-Galán R., Macías-Sánchez A.J., Collado I.G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8068-8075; (e) Kwak S. H., Seo J. M., Lee K.-I. *ARKIVOC*, **2010**, *X*, 55-61; (f) de Fátima Â., Lapis A. A. M., Pilli R. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 495-499; (g) Dmling A., Beck B., Eichelberger U., Sakamuri S., Menon S., Chen Q.-Z., Lu Y., Wessjohann L.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7235-7239; (h) Menche D., Hassfeld J., Li J., Rudolph S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6100-6101.
- ¹⁰³ Wu H.Y., Xu J.H., Tsang S.F., *Enzyme Microb. Tech.* **2004**, *34*, 523-528.
- ¹⁰⁴ Mine T., Yui T., U.S. Patent, **2001**, 6.239.319 B1.
- ¹⁰⁵ Cong F.D., Wang Y.H., Mu C.Y., Yu H.F., Han S.P., Tao I., *Enzyme Microb. Tech.* **2005**, *31*, 1532-1541 and the references cited herein.
- ¹⁰⁶ Yssenhuth J.T., Dagorne S., Laponnaz S.B., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2008**, *286*, 6-10.
- ¹⁰⁷ (a) Howarth J., James P., Dai J.F., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7517-7519; (b) Eckstein M., Filho M.V., Liese A., Kragl U., *Chem. Commun.* **2005**, 1084-1086.
- ¹⁰⁸ (a) Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotech.* **2000**, *11*, 565-571; (b) Strauss U.T., Feller K., Faber K., *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 107-117; (c) Allan G.R., Carnell A.J.J., *Org. Chem.* **2001**, *66*, 6495-6497; (d) Nakamura K., Fujii M., Ida Y., *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3147-3153; (e) Nakamura K., Inoue Y.Y., Matsuda T., Ohno A., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6263-6266; (f) Nakamura K., Matsuda T., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8957-8964; (g) Okuma T., Koizumi M., Yoshida M., Noyori R., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749-1751; (h) Kazmaier U., Zumpe F.L., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4067-4076; (i) Stampfer W., Kosjek B., Faber K., Kroutil W., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 402-406; (j) van Deursen R., Stampfer W., Edegger K., Faber K., Kroutil W., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *31*, 159-163; (k) Berkessel A., Sebastian-Ibarz M.L., Müller T.N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6567-6570.
- ¹⁰⁹ (a) Itoh T., Akasaki E., Kubo K., Shirakami S., *Chem. Lett.* **2001**, 262-264; (b) Schöfer S.H., Kaftzik N., Wasserscheid P., Kragl U., *Chem. Commun.* **2001**, 425-426.
- ¹¹⁰ (a) Wu X.F., Li X.G., Hems W., King F., Xiao J.L., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821; (b) Chen C.Y., Reamer R.A., Chilenski J.R., McWilliams C.J., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039-5042; (c) Noyori R., Yamakawa M., Hashiguchi S.J., *Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
- ¹¹¹ (a) Corey E.J., Bakshi R.K., Shibata S., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; (b) Deloux L., Srebnik M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763-784; (c) Corey E.J., Helal C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1987-2012. (a) Tseng S.-L., Yang T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380; (b) Nugent W.A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133-2136; (c) Pu L., Yu H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- ¹¹² (a) Tseng S.-L., Yang T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380; (b) Nugent W.A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133-2136; (c) Pu L., Yu H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- ¹¹³ (a) Homann M.J., Vail R.B., Pretive E., Tamarez M., Morgan B., Dodds D.R., Zacks A., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 789-797; (b) Salvi N.A., Chattopadhyay S., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2833-2839; (c) Nakamura K., Matsuda T., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8957-8964; (d) Ni Y., Xu J.-H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *18*, 233-241.
- ¹¹⁴ (a) Ema T., Moriya H., Kofukuda T., Ishida T., Maehara K., Utaka M., Sakai T., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8682-8684; (b) Ema T., Sugiyama Y., Fukumoto M., Moriya H., Cui J.-N., Sakai T., Utaka M., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4996-5000.
- ¹¹⁵ Norman, R. O. C. *Principles of Organic Synthesis*; Chapman and Hall Ltd: London, **1978**, 633.
- ¹¹⁶ Van der Waal J. C., Kunkeler P. J., Tan K., Van Bekkum H., *J. Catal.* **1998**, *173*, 74-83.
- ¹¹⁷ Creighton E. J., Ganeshie S. D., Downing R. S., Van Bekkum H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *115*, 457-472.
- ¹¹⁸ Uysal B., Buyuktas B. S., *ARKIVOC* **2007**, *xiv*, 134-140.
- ¹¹⁹ Uyeda C., Biscoe M., LePlae P., Breslow R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 127-130.
- ¹²⁰ Ren Y., Tian X., Sun K., Xu J., Xu X., Lu S., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 463-465.

- ¹²¹ Yıldız T., Yusufoglu A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2981–2987.
- ¹²² Sani M., Fossati G., Huguenot F., Zanda M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3526–3529.
- ¹²³ Kang Y.-F., Liu L., Wang R., Yan W.-J., Zhou Y.-F., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3155–3159.
- ¹²⁴ Trost B. M., Krische M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131–6141.
- ¹²⁵ (a) Rachwalski M., Kwiatkowska M., Drabowicz J., Klos M., Wieczorek W. M., Szyrej M., Sierone L., Kielbasinski P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2096–2101; (b) Lesniak S., Rachwalski M., Sznajder E., Kielbasinski P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2311–2314; (c) Venegas A., Rivas L., Huelgas G., Anaya de Parrodi C., Madrigal D., Aguirre G., Parra-Hake M., Chávez D., Somanathan R., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2944–2948.
- ¹²⁶ Rachwalski M., Lesniak S., Kielbasinski P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2687–2689.
- ¹²⁷ (a) Faber K., *Biotransformations in Organic Chemistry. A textbook*, 5th ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2004**; (b) Moore J., Pollard D., Kosjek B., Devine P., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1412–1419; (c) Wildeman S., Sonke T., Schoemaker H., May O., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1260–1266; (d) Matsuda T., Yamanaka R., Nakamura K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, *20*, 513–557.
- ¹²⁸ (a) Edegger K., Stampfer W., Seisser B., Faber K., Mayer S., Oehrlein R., Hafner A., Kroutil W., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1904–1909; (b) Ema T., Yagasaki H., Okita N., Takeda M., Sakai T., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6143–6149; (c) Kaluzna I., Matsuda T., Sewell A., Stewart J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12827–12832; (d) Poessl T., Kosjek B., Ellmer U., Gruber C., Edegger K., Faber K., Hildebrandt P., Bornscheuer U., Kroutil W., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1827–1834; (e) Soni P., Kaur G., Chakraborti A., Banerjee U., *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 2425–2428.
- ¹²⁹ Forrest G. L., Gonzalez B., *Chem. Biol. Interact.* **2000**, *129*, 21–40.
- ¹³⁰ (a) Schmid A., Dordick J. S., Hauer B., Kiener A., Wubbolts M., Witholt B., *Nature* **2001**, *409*, 258–268; (b) Schoemaker H. E., Mink D., Wubbolts M. G., *Science* **2003**, *299*, 1694–1697; (c) Patel R. N., *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 659–701; (d) Wolberg M., Villela M., Bode S., Geilenkirchen P., Feldmann R., Liese A., Hummel W., Müller M., *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2008**, *31*, 183–191; (e) Ema T., Ide S., Okita N., Sakai T., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2039–2044; (f) Kizaki N., Yasohara Y., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., *Appl. Microbiol. Biot.* **2001**, *55*, 590–595.
- ¹³¹ (a) Yajima A., Naka K., Yabuta G., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4577–4579; (b) Kaluzna I., Andrew A. A., Bonilla M., Martzen M. R., Stewart J. D., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *17*, 101–105; (c) Ema T., Yagasaki H., Okita N., Takeda M., Sakai T., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6143–6149; (d) Yang Y., Zhu D., Piegat T. J. Hua L., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1799–1803; (e) Yang W., Xu J.-H., Xie Y., Xu Y., Zhao G., Lin G.-Q., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1769–1774; (f) Jeona E., Kim D., Yoonb H., Ohc M., Parkd C., Leea J., *Enzyme Microb. Tech.* **2009**, *45*, 42–47; (g) Goretti M., Ponzoni C., Caselli E., Marchegiani E., Cramarossa M. R., Turchetti B., Forti L., Buzzini P. *Bioresource Technol.* **2011**, *102*, 3993–3998.
- ¹³² (a) Zhu D., Yang Y., Hua L., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4202–4205; (b) Hammond R. J., Poston B. W., Ghiviriga I., Feske B. D., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1217–1219; (c) Yasohara Y., Kizaki N., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1713–1718; (d) Yasohara Y., Kizaki N., Hasegawa J., Wada M., Kataoka M., Shimizu S., *Biosci. Biotech. Bioch.* **2000**, *64*, 1430–1436; (e) Zhu D., Ankati H., Mukherjee C., Yang Y., Biehl E. R., Hua L., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2561–2563.
- ¹³³ (a) Kita K., Fukura T., Nakase K. I., Okamoto K., Yanase H., Kataoka M., Shimizu S., *Appl. Environ. Microb.* **1999**, *65*, 5207–5211; (b) Zhu D., Yang Y., Buynak J. D., Hua L., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2690–2695.
- ¹³⁴ (a) Gröger H., Chamouleau F., Orolagos N., Rollmann C., Drauz K., Hummel W., Weckbecker A., May O., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5677–5681; (b) Pollard D., Truppo M., Pollard J., Chen C., Moore J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 554–559.
- ¹³⁵ (a) Pfruender H., Amidjojo M., Kragl U., Weuster-Botz D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4529–4531; (b) Groger H., Rollmann C., Chamouleau F., Sebastien I., May O., Wienand W., Drauz K., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 709–712; (c) Krausser M., Hummel W., Groger H., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5175–5179; (d) Gelo-Pujic M., Le Guyader F., Schlama T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2000–2005; (e) Bisel P., Walter L., Nieger M., Hummel W., Müller M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1142–1144.
- ¹³⁶ Fischer T., Pietruszka J., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1533–1536.
- ¹³⁷ (a) Kumaraswamy G., Ramesh S., *Green Chem.* **2003**, *5*, 306–308; (b) Nagaoka H., *Biotechnol. Progr.* **2004**, *20*, 128–133; (c) Utsukihara T., Watanabe S., Tomiyama A., Chai W., Horiuchi C.A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *41*, 103–109.
- ¹³⁸ Xie Y., Xu J.H., Lu W.Y., Lin G.Q. *Bioresource Technol.* **2009**, *100*, 2463–2468.
- ¹³⁹ (a) Baskar B., Ganesh S., Lokeswari T.S., Chadha A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *27*, 13–17; (b) Yadav J.S., Reddy P.T., Nanda S., Rao A.B., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3381–3385; (c) Yadav J.S., Nanda S., Reddy P.T., Rao A.B., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3900–3903; (d) Yadav J. S., Reddy G. S. K. K., Sabitha G., Krishna A.D., Prasad A.R., Rahaman H.U.R., Rao K. V., Rao A.B., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 717–723.
- ¹⁴⁰ Barros-Filho B.A., Nunes F. M., da Conceição de Oliveira M. F., Lemos T. L.G., de Mattos M. C., de Gonzalo G., Gotor-Fernández V., Gotor V. J. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2010**, *65*, 37–40.
- ¹⁴¹ (a) Carnell A. J., *Adv. Biochem. Eng. Biotech.* **1999**, *63*, 57–72; (b) Azerad R., Buisson D., *Curr. Opin. Biotech.* **2000**, *11*, 565–571; (c) Patel R. N., *Curr. Opin. Biotech.* **2001**, *12*, 587–604; (d) Nakamura K., Matsuda T., Harada T., *Chirality* **2002**, *14*, 703–708; (e) Gruber C. C., Lavandera I., Faber K., Kroutil W., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789–1805.
- ¹⁴² (a) Adair G. R. A., Williams J. M. J., *Chem. Commun. (Cambridge)* **2005**, 5578–5579; (b) Shimada Y., Miyake Y., Matsuzawa H., Nishibayashi Y., *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 393–396; (c) Garrett C. E., Prasad K., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889–900.
- ¹⁴³ (a) Wu X., Xin J., Zhu L., Branford-White C., Sun W., Xu J., Xia C., *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 672–675; (b) Vijayanthi T., Chadha A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1077–1084; (c) Utsukihara T., Misumi O., Nakajima K., Koshimura M., Kuniyoshi M., Kuroiwa T., Horiuchi C. A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *51*, 19–23; (d) Chen L. S., Mantovani S. M., de Oliveira L. G., Duarte M. C. T., Marzaioli A. J., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *54*, 50–54; (e) Titu D., Chadha A., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *52*–53, 168–172; (f) Titu D., Chadha A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1698–1701; (g) Nie Y., Xu Y., Hu Q. S., Xiao R., *J. Microbiol. Biotech.* **2009**, *19*, 65–71; (h) Hummel W., Riebel B., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1996**, *799*, 713–716; (i) Adam W., Lazarus M., Boss B., Saha-Möller C. R., Humpf H. U., Schreiber P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78417843; (j) Adam W., Lazarus M., Saha-Möller C. R., Schreiber P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 351–355; (k) Tsuchiya S., Miyamoto K., Ohta H., *Biotechnol. Lett.* **1992**, *14*, 1137–1142; (l) Shimizu S., Hatori S., Hata H., Yamada H., *Enzyme Microb. Tech.* **1987**, *9*, 411–416; (m) Stampfer W., Kosjek B., Moitz C., Kroutil W., Faber K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1014–1017; (n) Stampfer W., Kosjek B., Faber K., Kroutil W., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 402–406; (o) Edegger K., Gruber C. C., Poessl T. M., Wallner S. R., Lavandera I., Faber K., Niehaus F., Eck J., Oehrlein R., Hafner A., Kroutil W., *Chem. Commun. (Cambridge)* **2006**, 2402–2404.
- ¹⁴⁴ Voss C. V., Gruber C. C., Kroutil W., *Synlett.*, **2010**, *7*, 991–998.
- ¹⁴⁵ (a) Ruble J. C., Fu G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231; (b) Ruble J. C., Lantham H. A., Fu G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493; (c) Fu G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547; (d) Ruble J. C., Tweddell J., Fu G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795; (e) Tian S.-K., Chen Y., Hang J., Tang L., McDaid P., Deng L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; (f) Bellemin-Laponnaz S., Tweddell J., Ruble J. C., Breitling F. M., Fu G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010; (g) Harmata M., Kahraman M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4949–4952; (h) Kawabata Y., Yoshida H., Nagaoka Y., Fuji K. *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701; (i) Kawabata T., Nagato M., Takasu K., Fuji K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169–3170; (j) Dalaigh C. O., Hynes S. J., Maher D. J., Connon S. J. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 981–

- 984; (k) Dalaigh C. O., Hynes S. J., O'Brien J. E., McCabe T., Mahler D. J., Watson G. W., Connon S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2785–2793; (l) Yamada S., Misono T., Iwai Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2239–2242; (m) Spivey A. C., Kekner T., Adams H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8919–8922; (n) Spivey A. C., Fekner T., Spey S. E., Adams H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430–9443; (o) Spivey A. C., Fekner T., Spey S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154–3159; (p) Spivey A. C., Zhu F., Mitchell M. B., Davey S. G., Jarvest R. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379–7385; (q) Spivey A. C., Leese D. P., Zhu F., Davey S. G. Jarvest R. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4513–4525; (r) Priem G., Anson M. S., Macdonald S. J. F., Pelotier B., Campbell I. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6001–6003; (s) Priem G., Pelotier B., Macdonald S. J. F., Anson M. S., Campbell I. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844–3848; (t) Kawabata T., Stragies R., Fukaya T., Fuji K. *Chirality* **2003**, *15*, 71–76; (u) Kawabata T., Stragies R., Fukaya T., Nagaoka Y., Schedel H., Fuji K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1545–1548; (v) Jeong K.-S., Kim S.-H., Park H.-J., Chang K.-J., Kim S. K. *Chem. Lett.* **2002**, 1114–1115; (w) Shaw S. A., Aleman P., Vedejs E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368–13369; (x) Diez D., Gil M. J., Moro R. F., Garrido N. M., Marcos I. S., Basabe P., Sanz S., Broughton H. B., Urones J. G. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 2980–2985; (y) Seitzberg J. G., Dissing C., Sotofte I., Norrby P.-A., Johannsen M. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332–8337; (z) Poisson T., Penhoat M., Papamicaël C., Dupas G., Dalla V., Marsais F. *Synlett.* **2005**, 2285–2288.
- ¹⁴⁶ (a) Birman V. B., Uffman E. W., Jiang H., Li X., Kilbane C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227; (b) Birman V. B., Jiang H., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3445–3447; (c) Connon S. J. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 333–338.
- ¹⁴⁷ Birman V. B., Z. Han X. Li. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 37–40.
- ¹⁴⁸ (a) Vedejs E., Daugulis O., Diver S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430–431; (b) Vedejs E., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814; (c) Vedejs E., Daugulis O., MacKay J. A., Rozners E., *Synlett.* **2001**, 1499–1505; (d) Vedejs E., Daugulis O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4166–4173; (e) MacKay J. A., Vedejs E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 498–503.
- ¹⁴⁹ (a) Kano T., Sasaki K., Maruoka K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347–1349; (b) Suzuki Y., Muramatsu K., Yanauchi K., Morie Y., Sato M., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302–310.
- ¹⁵⁰ Yang X., Birman V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1499–1502.
- ¹⁵¹ Notte G. T., Sammiaka T., Steel P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13502–13503.
- ¹⁵² (a) Miller S. J., Copeland G. T., Papaioannou N., Horstmann T. E., Ruel E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1629–1630; (b) Copeland G. T., Jarvo E. R., Miller S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784–6785; (c) Jarvo E. R., Copeland G. T., Papaioannou N. Jr., Bonitatebus P. J., Miller S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638–11643; (d) Copeland G. T., Miller S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502; (e) Miller S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601–610; (f) Ishihara K., Kosugi Y., Akakura M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *136*, 12212–12213.
- ¹⁵³ (a) Rendler S., Auer G., Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620–7624; (b) Schmidt D.R., O'Malley S.J., Leighton J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1190–1191.
- ¹⁵⁴ (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1994**; (b) Kagan H. B., Flaud J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330; (c) Vedejs E., Jure M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001.
- ¹⁵⁵ (a) Hashiguchi S., Fujii A., Haak K.-J., Matsumoto K., Ikariya T., Noyori R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *44*, 288–289; (b) Masutani K., Uchida T., Irie R., Katsuki T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119–5123; (c) Radosevich A. T., Musich C., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1090–1091; (d) Weng S.-S., Shen M.-W., Kao J.-Q., Munot Y.-S., Chen C.-T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 3522–3527; (e) Arita S., Koike T., Kayaki Y., Ikariya T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2447–2449 and references therein.
- ¹⁵⁶ (a) Sigman M. S., Jensen D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221–229; (b) Jansen D. R., Pugsley J. S., Sigman M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *103*, 7475–7476; (c) Stoltz B. M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 362–367; (d) Mueller J. A., Jensen D. R., Sigman M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8202–8203; (e) Ferreira E. M., Stoltz B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725–7726; (f) Ebner D. C., Bagdanoff J.T., Ferreira E. M., McFadden R. M., Caspi D. D., Trend R. M., Stoltz B. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12978–12992.
- ¹⁵⁷ (a) Li Y. Y., Zhang X., Dong Z. R., Shen W. Y., Chen G., Gao J. X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5565–5567; (b) Nishibayashi Y., Yamauchi A., Onodera G., Uemura S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5875–5880; (c) Hashiguchi S., Fujii A., Takehara J., Ikariya T., Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563; (d) Hashiguchi S., Fujii A., Haack K.-J., Matsumura K., Ikariya T., Noyori R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 288–290; (e) Nakamura Y., Egami H., Matsumoto K., Uchida T., Katsuki T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6383–6387; (f) Arita S., Koike T., Kayaki Y., Ikariya T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2447–2449.
- ¹⁵⁸ (a) Sun W., Wang H., Xia C., Li J., Zhao P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1042–1044; (b) Li Z., Tang Z. H., Hu X. X., Xia C. G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1210–1216; (c) Sahoo S., Kumar P., Lefebvre F., Halligudi S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4865–4868.
- ¹⁵⁹ Yamada T., Higano S., Yano T., Yamashita Y. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 40–41.
- ¹⁶⁰ Breuning M., Steiner M., Mehler C., Paasche A., Hein D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1407–1410.
- ¹⁶¹ Tomizawa M., Shibuya M., Iwabuchi Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1829–1831.
- ¹⁶² (a) Jones J.B., Sih C.J., Perlman D. *Application of biochemical systems in organic chemistry*, New York: Wiley, **1976**; (b) Gong P.F., Wu H.Y., Xu J.H., Shen D., Liu Y.Y. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *58*, 728–734.
- ¹⁶³ (a) Kamal A., Malik A.S., Ahaik A.A., Azeesa S. *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, *19*, 1078–1083; (b) Rodrigues R.C., Fernandez-Lafuente R. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2010**, *64*, 1–22.
- ¹⁶⁴ (a) Koul S., Koul J.L., Singh B., Kapoer M., Parshad R., Monhas K.S., Taneja S.C., Qazi G.N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2575–2591; (b) Hatzakis N.S., Smonou I. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 325–337.
- ¹⁶⁵ Bakker M., Spruijt A. S., van Rantwijk F., Sheldon R. A. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1801–1808.
- ¹⁶⁶ (a) MacManus D. A., Vulfson E. N., *Enzyme Microb. Technol.* **1997**, *20*, 225–228; (b) Rubio E., Fernandez- Mayoral A., Klivanov A. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 695–696; (c) Gross R.A., Kumar A., Kalra B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2097–2124.
- ¹⁶⁷ (a) Gotor V. *Biocatal. Biotransform.* **2000**, *18*, 87–103; (b) Santaniello E., Ferraboschi P., Grisenti P. *Enzyme. Microb. Technol.* **1993**, *15*, 367–82.
- ¹⁶⁸ Kirchner G., Scollar M.P., Klivanov A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7072–7076.
- ¹⁶⁹ Ghogare A., Kumar G.S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1533–1535.
- ¹⁷⁰ Oehrner N., Martinelle M., Mattson A., Norin T., Hult K. *Biocatalysis* **1994**, *9*, 105–114.
- ¹⁷¹ (a) Bianchi D., Cesti P., Battistel E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5531–5534; (b) Bouzemi N., Debbeche H., Aribi-Azouieche L., Fiaud J.C., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 627–630.
- ¹⁷² Wang Y.F., Lalonde J.J., Momongan M., Bergbreiter D.E., Wong C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7200–7205.
- ¹⁷³ Kazlauskas R.J., Weissfloh A.N.E., Rappaport A.T., Cuccia L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- ¹⁷⁴ Gotor-Fernández V., Brieva R., Gotor V. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *40*, 111–120.
- ¹⁷⁵ (a) Kazlauskas R.J., Weissfloh A.N.E., Rappaport A.T., Cuccia L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665; (b) Rotticci D., Haefner F., Orrenius C., Hult K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1998**, *5*, 267–272; (c) Hwang B.Y., Scheib H., Pleiss J., Kim B.G., Schmid R.D. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, *10*, 223–231; (d) Schulz T., Pleiss J., Schmid R.D. *Protein Sci.* **2000**, *9*, 1053–1062.
- ¹⁷⁶ (a) Ottosson J., Fransson L., King J.W., Hult K. *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1594*, 325–334; (b) Ducret A., Trani M., Lortie R. *Enzyme Microbial Technol.* **1998**, *22*, 212–216; (c) Wehtje E., Costes D., Adlercreutz P. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1997**, *3*, 221–230.

- ¹⁷⁷ (a) Jönsson A., Wehtje E., Adlercreutz P., Mattiasson B. *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1430*, 313–322; (b) Léonard V., Fransson L., Lamare S., Hult K., Graber M. *ChemBiochem* **2007**, *8*, 662–667; (c) Léonard-Nevers V., Marton Z., Lamare S., Hult K., Graber M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, *59*, 90–95
- ¹⁷⁸ (a) Phillips R.S. *Enzyme Microbial. Technol.* **1992**, *14*, 417–419; (b) Phillips R.S. *Trends Biotechnol.* **1996**, *14*, 13–16; (c) Palomo J.M., Segura R. L., Fernandez-Lorente G., Guisán J. M., Fernandez-Lafuente R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1157–1161; (d) Palomo J.M., Segura R. L., Mateo C., Terreni M., Guisan J.M., Fernández-Lafuente R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 869–874; (e) Palomo J.M., Fernández-Lorente G., Mateo C., Fuentes M., Fernández-Lafuente R., Guisan J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1337–1345; (f) Palomo J.M., Fernández-Lorente G., Guisán J. M., Fernández-Lafuente R. *Adv. Synth.Catal.* **2007**, *349*, 1119–1127; (g) Torres R., Ortiz C., Pessela B.C.C., Palomo J.M, Mateo C., Guisán J. M., Fernández-Lafuente R. *Enzyme Microb.Technol.* **2006**, *39*, 167–171.
- ¹⁷⁹ (a) Guisan J.M. *Enzyme Microb.Technol.* **1988**, *10*, 375–382; (b) Blanco R. M., Calvete J. J., Guisán J.M. *Enzyme Microb.Technol.* **1988**, *11*, 353–359.
- ¹⁸⁰ (a) Pierre A.C. *Biocatal. Biotransfor.* **2004**, *22*, 145-170; (b) Prabhavathi Devi B. L. A., Guo Z., Xu X. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **2009**, *86*, 637-642.
- ¹⁸¹ Fernandez-Lafuente R., Armisén P., Sabuquillo P., Fernández-Lorente G., Guisán J. M. *Chem. Phys. Lipids* **1998**, *93*, 185–197.
- ¹⁸² Rasalkar M. S., Potdar M. K., Salunkhe M.M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *27*, 267–270.
- ¹⁸³ Itoh T., Akasaki E., Kudo K., Shirakami S. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 262-264.
- ¹⁸⁴ (a) Sheldon R.A., van Rantwijk F., Lau R.M. *Biotransformations in ionic liquids: an overview*, in: *Ionic Liquids as Green Solvents: Progress and Prospects*, Proceedings of ACS Symposium Series 856, American Chemical Society, Washington, DC, **2003**, 192–261; (b) Schöfer S.H., Kaftzik N., Wasserscheid P., Kragl U. *Chem. Commun.* **2001**, 425-426.
- ¹⁸⁵ Kim K.-W., Song B., Choi M.-Y., Kim M.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1507-1509.
- ¹⁸⁶ (a) Murray J. K., Gellman S. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1517-1520; (b) Gorske B. C., Jewell S. A., Guerard E. J., Blackwell H. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1521-1524; (c) Matsushita T., Hinou H., Fumoto M., Kuroguchi M., Fujitani N., Shimizu H., Nishimura S.-I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3051-3063; (d) Bejugam M., Flitsch S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4001-4004.
- ¹⁸⁷ (a) Parker M.-C., Besson T., Lamare S., Legoy M.-D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8383-8386; (b) Lin G., Lin W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4333-4336; (c) Carrillo-Munoz J.-R., Bouvet D., Guibe-Jampel E., Loupy A., Petit A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7746-7749; (d) Leadbeater N. E., Stencil L. M., Wood E. C. *Org. Biomol.Chem.* **2007**, *5*, 1052-1056.
- ¹⁸⁸ Bachu P., Gibson J.S., Sperry J., Brimble M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1618–1624.
- ¹⁸⁹ (a) McLaughlin N.P., Butler E., Evans P., Brunton N.P., Koidis A., Rai D.K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9681-9687; (b) Batwal R. U., Patel R. M., Argade N. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 173-177; (c) Monterde M., Brieva R., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1091–1096; (d) de Gonzalo G., Brieva R., Sanchez V.M., Bayod M., Gotor V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3333–3336; (e) Blaschke G., Hempel G., Muller W. *Chirality* **1993**, *5*, 419–421; (f) Fernandez-Solares L., Diaz M., Brieva R., Sanchez V.M., Bayod M., Gotor V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2577–2582.
- ¹⁹⁰ Brem J., Tosa M.-I., Paizs C., Muncceanu A., Matkovic-Calogovic D., Irimie F.-D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 1993-1998.
- ¹⁹¹ Bencze L. C., Paizs C., Tosa M. I., Trif M., Irimie F. D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 1999-2004.
- ¹⁹² Larsson A. L. E., Persson B. A., Backvall J. E. *Angew. Chem.,Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211-1212.
- ¹⁹³ Haak R., Berthiol F., Jerphagnon T., Gayet A.J.A., Tarabiono C., Postema C.P., Ritleng V., Pfeffer M., Janssen D.B., Minnaard A.J. Feringa B.L. de Vries J.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13508-13509.
- ¹⁹⁴ Krumlinde P., Bogar K., Backvall J.-E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7407-7410.
- ¹⁹⁵ Kim M.-J., Choi Y.K., Kim S., Kim D., Han K., Ko S.-B., Park J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1295-1298.
- ¹⁹⁶ Traff A., Bogar K., Warner M., Backvall J.-E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4807-4810.
- ¹⁹⁷ Mavrynsky D., Päiviö M., Lundell K., Sillanpää R., Kanerva L.T., Leino R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1317–1320.
- ¹⁹⁸ Eckert M., Brethton A., Li Y.-X., Sheldon R.A., Arends I.W.C.E. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2603-2609.
- ¹⁹⁹ Cheng Y., Xu G., Wu J., Zhang C., Yang L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2366–2369 and references cited herein.
- ²⁰⁰ (a) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D., Jacobs P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1928-1929; (b) Wuyts S., De Temmerman K., de Vos D., Jacobs P. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 386-397; (c) Zhu Y., Fow K. L., Chuah G. K., Jaenicke, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 541-547; (b) Khan N.H., Ansari M.B., Prasetyanto E.A., Jin H., Park S.-E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 117-123.
- ²⁰¹ Do Y., Hwang I.-C., Kim M.-J., Park J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5740–5742.
- ²⁰² Nishio, K., Fukuhara, A., Omata, Y., Saito, Y., Yamaguchi, S., Kato, H., Yoshida, Y., Niki, E. *Bioorgan. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10332-10337.
- ²⁰³ Huang, Q.-Q., Huang, M., Nan, F.-J., Ye, Q.-Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5386-5391.
- ²⁰⁴ (a) Toşa M.I., Pilbák S., Moldovan P., Paizs C., Szatzker G., Szakács G., Novák L., Irimie F.D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1844-1852; (b) Paizs C., Toşa M.I., Bóдай V., Szakács G., Kmezc I., Simándi B., Novák L., Irimie F.D., Poppe L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1943-1949.
- ²⁰⁵ Podea P. V., Toşa M. I., Paizs C., Irimie F. D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 500-511.
- ²⁰⁶ Silvestri R., Artico M., La Regina G., Di Pasquali A., De Martino G. D’Auria F. D. Nencioni L. Palamara A. T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3924-3926.
- ²⁰⁷ La Regina G., D’Auria F. D., Tafi A., Piscitelli F., Olla S., Caporuscio F., Nencioni L., Cirilli R., La Torre F., De Melo N. R., Kelly S. L., Lamb D. C., Artico M., Botta M., Palamara A. T., Silvestri R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3841–3855.
- ²⁰⁸ Lo M. M.-C., Fu G.C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2621-2634.
- ²⁰⁹ (a) Raju S.B., Chiou T.-W., Tai D.-F. *Tetrahedron :Asymmetry* **1995**, *7*, 1519-1520; (b) Liu H.-L., Hoff B.H., Anthonen T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1767-1769.
- ²¹⁰ (a) Schneider M.P., Goergens U. *Tetrahedron :Asymmetry* **1992**, *3*, 525-528 (b) Baldaro E., D’Arrigo P., Pedrocchi- Fantoni G., Rosell C.M., Servi S., Tagliani A., Terreni M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *4*, 1031-1034; (c) Zheng G.-W., Yu H.-L., Zhang J.-D., Xu J.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 405-414.
- ²¹¹ Choi J.H., Choi Y.K., Kim Y.H., Park E. S., Kim E. J., Kim M.-J., Park J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972-1977.
- ²¹² Fronza G., Fuganti C., Grasselli P., Mele A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6019-6023.
- ²¹³ Hage A., Petra D.G.I., Field J.A., Schipper D., Wijnberg J.B.P.A., Kamer P.C.J., Reek J.N.H., van Leeuwen P.W.N.M. Wever R., Schoemaker H.E. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 1025- 1034.
- ²¹⁴ Allan G. R., Carnell A.J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6495-6497.
- ²¹⁵ Soai K., Niwa S., Yamanoi T., Hikima H., Ishizaki M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, *13*, 1018-1019.
- ²¹⁶ York B. M. Jr PCT Int. Appl. US-, **1989**, 4864028
- ²¹⁷ Rendement=(m_p/m_s)*100, m_p= quantité de produit obtenue en mg et m_s=quantité de substrat utilisé en mg

- ²¹⁸ (a) Freedman T. B., Cao X., Dukor R. K., Nafie L. A. *Chirality* **2003**, *15*, 743-758; (b) Stephens P. J., Devlin F. J., Pan J. J. *Chirality* **2008**, *20*, 643-663.
- ²¹⁹ Kuppens T., Bultinck I P., Langenaeker W. *Drug Discov. Today : Technol.* **2004**, *1*, 269-275.
- ²²⁰ Degami I., Dughera S., Fochi R., Serra E., *Synthesis* **1999**, 1200-1208.
- ²²¹ Jing Q., Kazlauskas R. J. *Chirality* **2008**, *20*, 724-735.
- ²²² (a) Nagy V., Tóke E. R., Keong L. C., Szatzker G., Ibrahim D., Omar I. C.; Szakács G., Poppe L. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *39*, 141-148; (b) Bosch B., Meissner R., Berendes F., Rainhard K. US Patent; **2005**; 0153404A1.
- ²²³ Ohtani I., Kusumi, T., Kashman Y., Kakisawa H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- ²²⁴ (a) Dale J. A., Mosher H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512- 519; (b) Sullivan G. R., Dale J. A., Mosher H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143; (c) Merckx E. M., Vanhoeck L., Lepoivre J. A., Alderweireld F. C., Van Der Veken B. J., Tollenaere J. P., Raymaekers L. A. *Spectrochim. Acta* **1983**, *2*, 30; (d) Doesburg H. M., Petit G. H., Merckx E. M. *Acta Crystallogr.* **1982**, *B38*, 1181; (e) Oh S. S., Butler W. H., Koreeda M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4499.
- ²²⁵ Menche D. , Hassfeld J., Li J., Rudolph S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100-6101.
- ²²⁶ Chen C.S., Fujimoto Y., Girdaukas G., Sih C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294-7299.
- ²²⁷ Olavi P., Virtanen I., Malo H., Ruotsalainen H. *Suomen. Kemistilehti. B* **1970**, *43*, 512-516.
- ²²⁸ Trahanovsky W. S., Fox N. S. *J. Am. Chem.Soc.* **1974**, *96*, 7968-7974.
- ²²⁹ Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A. Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone, V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K.,Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D., Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., Pople J. A. *Gaussian 03, Revision E.01*; Gaussian Inc.: Wallingford CT, **2004**.

Liste de publications

1. Pop L.A., Czompa A., Paizs C., Tosa M.I., Vass E., Mátyus P., Irimie F.D., Lipase-Catalyzed Synthesis of Both Enantiomers of 3-Chloro-1-arylpropan-1-ols, *Synthesis-Stuttgart*, **2011**, 2921-2928.
2. Pop L.A., Biocatalytic preparation of enantiopure 2-amino-3-(5-aryl-furan-2-yl) propanoic acids, *Stud. Univ. Babes-Bol.*, manuscris acceptat.
3. Pop L., Lassalas P., Bencze C. Tosa M. I., Irimie F. D., Hoarau C., *Enzymatic resolution-mediated preparation of 2-Hydroxymethylthiazoles*, manuscris.