

β -Aril- és β -heteroaril- β -aminosav enantiomerek enzimatis úton történő előállítása

TASNÁDI Gábor,^a FORRÓ Enikő^a és FÜLÖP Ferenc^{a,b,*}

^a Szegei Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720, Szeged

^b MTA Sztereokémiai Kutatócsoport, Szegei Tudományegyetem, Eötvös utca 6., 6720, Szeged

1. Bevezetés

A β -aminosavak, köztük a β -aril- és β -heteroaril-szubsztituált β -aminosavak, biológiai és kémiai jelentősége az irodalomból jól ismert.¹ Számos biológiailag aktív vegyület létezik, mely szerkezeti elemként, enantiomertiszta formában tartalmazza a fent említett β -aminosavakat. Célvegyületeink közül az (*R*)-3-amino-3-(3,5-diklór)propionsav (**6c**) és az (*S*)-3-amino-3-(3-piridil)propionsav (**5f**) származékai integrin $\alpha_v\beta_3$ -receptor antagonistá hatást mutatnak.² Ez a receptor fontos célpont olyan betegségek kezelésében, mint a csontritkulás, daganatok kifejlődése és áttétek képződése. Farmakológiailag fontos vegyületek az antitrombotikus hatással rendelkező fibrinogén-receptor antagonisták, melyek közül az elarofiban, mely a **5f** vegyület származéka, sikeresen jutott túl a humán klinikai vizsgálatok 2-es fázisán.³ Az (*R*)-3-amino-3-(3-piridil)propionsav (**6f**), valamint az (*R*)-3-amino-3-fenilpropionsav (**6a**) értékes hepatitis C vírus inhibitorok alkotóelemei.⁴ Az előbbi példákon túl számos olyan gyulladásgátló⁵ és daganatellenes⁶ vegyületet állítottak már elő, melyek a jelen közleményben is tárgyalt β -aminosav szerkezeti elemet tartalmazzák optikailag tiszta formában.

β -Aril- és β -heteroaril- β -aminosav enantiomerek előállítására számos módszer ismert az irodalomból: (i) β -enamino észterek sztereoselektív redukciója,⁷ (ii) aszimmetrikus Mannich-reakció,⁸ (iii) diasztereomer sópár képzése,⁹ (iv) α,β -telítetlen észterek aszimmetrikus aza-Michael-addíciója,¹⁰ (v) aszimmetrikus Reformatsky-reakció.¹¹

Az aszimmetrikus lehetőségek mellett,⁷⁻¹¹ enzimatis utak is ismertek β -aril- és β -heteroaril- β -aminosav enantiomerek előállítására. Például a (i) racém β -amino észterek vizes közegű hidrolízise,¹² (ii) racém β -amino észterek acilezése,¹³ (iii) racém *N*-acil β -amino savak deacilezése,^{3a,14} (iv) nitrogéneken védett észterek átészterezése,¹⁵ (v) racém aminosavak enzimes szelektív lebontása,¹⁶ (vi) aminomutáz-katalizált α,β -átrendeződés,¹⁷ (vii) β -aminotranszferáz-katalizált β -ketoészterek aminálása.¹⁸

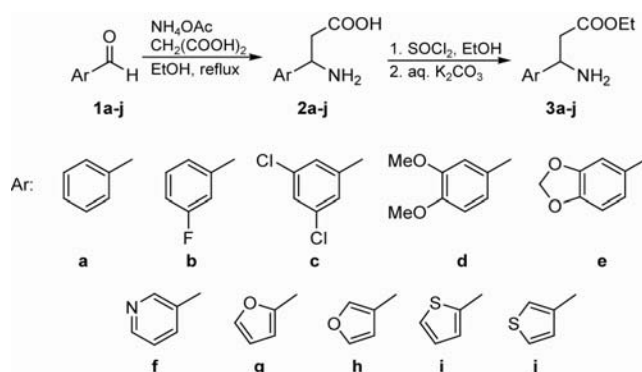
Korábban kidolgoztunk egy enantioszelektív ($E > 200$) enzimatis módszert aliciklusos és 4-aril-szubsztituált β -aminosav enantiomerek előállítására a megfelelő racém β -laktámok szerves oldószerben történő lipáz-katalizált gyűrűnyitáson keresztül.¹⁹ A közelmúltban pedig, elsőként hajtottuk végre aliciklusos β -amino észterek szerves közegű, lipáz-katalizált enantioszelektív ($E > 100$) hidrolízisét.²⁰

A fentiek alapján jelen munka célja az amino észterek enzim-katalizált hidrolízisének²⁰ kiterjesztése β -aril- és β -heteroaril- β -amino észterekre.

2. Kísérleti eredmények

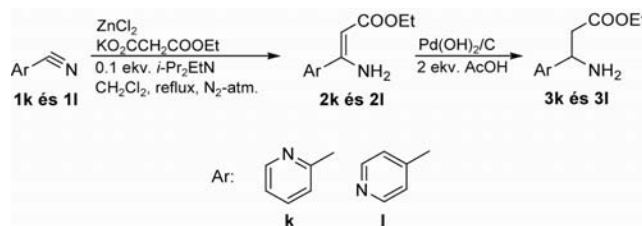
2.1. Kiindulási racém 3a-l aminosav észterek szintézise

A (\pm)-**2a-j** aminosavak szintézisét az irodalomból ismert módon, módosított Rodionov reakcióval^{14d} hajtottuk végre. Az **1a-j** aldehideket malonsavval és NH_4OAc -tal reagáltattuk, majd a keletkezett (\pm)-**2a-j** aminosavakat SOCl_2 jelenlétében, EtOH-ban etilészter hidrokloridokká alakítottuk, melyekből K_2CO_3 -tal szabadítottuk fel a (\pm)-**3a-j** amino észter bázisokat (1. ábra).



1. Ábra. A **3a-j** racém aminosav észterek szintézise.

Az **1k** és **1l** aromás nitrilekből kiindulva, irodalomból ismert módszerrel²¹ állítottuk elő a **2k** és **2l** enaminkokat, melyek redukciójával nyertük a racém **3k** és **3l** vegyületeket (2. ábra).



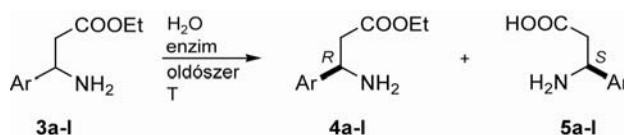
2. Ábra. A **3k** és **3l** racém aminosav észterek szintézise.

*Tel.: 62/545-562 ; fax: 62/545-705 ; e-mail: fulop@pharm.u-szeged.hu.

2.2. Enzim-katalizált kinetikus rezolválások

Az optimális körülmények meghatározása céljából előkísérleteket végeztünk az etil-(3-amino-3-fenilpropionát)-tal [(±)-**3a**] és az etil-[3-amino-3-(3-piridil)propionát]-tal [(±)-**3f**] (3. Ábra). Az enzim-vizsgálat során mindkét szubsztrát esetében alacsony szelektivitást tapasztaltunk PPL (sertés hasnyálmirigy lipáz) és AK lipáz (*Pseudomonas fluorescens*) jelenlétében (1. táblázat, 1. és 2. sor). A PS lipáz (*Burkholderia cepacia*) magas enantioszelektivitást (**3a** esetében $E > 200$; **3f** esetében $E = 100$) mutatott 45 °C-on, *i*-Pr₂O-ben, 0.5 ekv. vízzel (3. sor). A hőmérsékletet 45 °C-ról 25 °C-ra csökkentve, egyik szubsztrát esetén sem tapasztaltunk jelentős változást a reakciósebességben, ugyanakkor **3f** esetében 25 °C-on az enantioszelektivitás nagy mértékben megnőtt ($E > 200$) (4. sor). Így a további kísérleteket **3a** esetében 45 °C-on, míg **3f** esetében 25 °C-on végeztük.

Következő lépésként megvizsgáltuk különböző oldószerek enantioszelektivitására és reakciósebességre kifejtett hatását (2. táblázat). A legnagyobb reakciósebességi értékeket mindkét modell vegyület esetében *i*-Pr₂O-ben, *t*-BuOMe-ben és *n*-hexánban mértük (1-3. sor), míg a legalacsonyabbakat CHCl₃-ban és Me₂CO-ban (7. és 8. sor). Az enantioszelektivitások minden esetben magasak voltak ($E > 100$).



3. Ábra. A (±)-**3a-l** vegyületek enzim-katalizált hidrolízise (**a-l** jelentését lásd 1. és 2. ábrán).

1. Táblázat. Enzim- és hőmérséklet vizsgálat^a

Sor	Enzim	T (°C)	Szubsztrát					Szubsztrát				
			t (h)	Konv. (%)	ee _s ^b (%)	ee _p ^b (%)	E	t (h)	Konv. (%)	ee _s ^c (%)	ee _p ^c (%)	E
1	PPL ^d	45	5	43	66	88	31	17	37	43	74	10
2	AK lipáz ^d	45	5	43	67	89	35	17	90	70	8	2
3	PS lipáz ^d	45	5	49	96	> 99	> 200	17	52	> 99	90	100
4	PS lipáz ^d	25	6	49	92	> 99	> 200	17	50	> 99	98	> 200

^a 0.05 M szubsztrát, 1 mL *i*-Pr₂O, 0.5 ekv. H₂O, **3a** esetében 50 mg mL⁻¹ enzimmel; **3f** esetében 30 mg mL⁻¹ enzimmel.

^b GC-vel meghatározva {Chirasil-L-Val oszlop (20 m); derivatizálás: **4a** esetében Ac₂O, 4-dimetilaminopiridin:piridin (1:9 m/m) jelenlétében; **5a** esetében (i) CH₂N₂; (ii) Ac₂O, 4-dimetilaminopiridin és piridin jelenlétében [100 °C, 10 min → 150 °C (hőmérséklet emelése: 10 °C min⁻¹), 140 kPa; retenciós idők (min): **4a**: 23,16 (antipód: 23,65); **5a**: 21,11 (antipód: 20,80)}.

^c HPLC-vel meghatározva [Chirobiotic TAG column (4.6 mm × 250 mm); derivatizálás: **4f** hidrolízise vizes sósavval; eluens: MeOH/AcOH/Et₃N (100/0.1/0.1); áramlás: 0.8 mL min⁻¹; detektálás 205 nm-en; retenciós idők (min): **5f**: 33,70, **6f**: 26,95].

^d 20% lipáz tartalmú, cukor jelenlétében celitre adszorbeált.

A hozzáadott víz mennyiségének emelése (1 és 5 ekv.) kis mértékben megnövelte a reakciósebességet (3. táblázat, 2. és 3. sor). **3a** esetében a szelektivitási érték változatlanul kitért maradt ($E > 200$), **3f** esetében viszont jelentősen lecsökkent ($E \leq 49$). Amennyiben H₂O/*i*-Pr₂O 1/1 arányú elegyben végeztük a reakciókat, **3a** és **3f** esetén is rendkívül alacsony szelektivitást tapasztaltunk ($E \leq 30$). Kis léptékű kísérlet esetén a reakció lejátszódik hozzáadott víz nélkül is (1. sor). Ennek oka, hogy az enzim felületén (< 5%), illetve az oldószerben (< 0.1%) található víz mennyisége elegendő a hidrolízis végbemeneteléhez.

A reakciósebesség egyértelműen növekedett az enzim mennyiségének növelésével, miközben az enantioszelektivitás minden esetben kiváló maradt

(4. táblázat). A legmagasabb reakciósebességet 75 mg mL⁻¹ enzim hozzáadásával értük el, de gazdaságossági okokból a gram-mennyiségű rezolválásokat 30 mg mL⁻¹ PS lipázzal hajtottuk végre.

Kiváló enantioszelektivitással ($E > 200$) hajtottuk végre további szubsztrátok hidrolízisét *i*-Pr₂O-ben, 30 mg mL⁻¹ PS lipáz jelenlétében, 0.5 ekv. vízzel 45 °C-on [(±)-**3b-e**] vagy 25 °C-on [(±)-**3g-l**], majd gram-mennyiségű rezolválásokat végeztünk az optimalizált körülmények (*i*-Pr₂O, 30 mg mL⁻¹ PS lipáz, 0.5 ekv. víz, 45 °C vagy 25 °C) között (5. táblázat). Az izolálást követően a **4a-l** vegyületek vizes sósavval történő hidrolízisével aminosav hidrokloridokat (**6a-l**) nyertünk (4. ábra).

2. Táblázat. A PS lipáz katalízis oldószervizsgálata^a

Szubsztrát		 (±)- 3a					 (±)- 3f				
Sor	Oldószer (1 mL)	t (h)	Konv. (%)	<i>ee</i> _s ^b (%)	<i>ee</i> _p ^b (%)	<i>E</i>	t (h)	Konv. (%)	<i>ee</i> _s ^c (%)	<i>ee</i> _p ^c (%)	<i>E</i>
1	<i>i</i> -Pr ₂ O	5	49	96	>99	>200	18	48	>99	98	>200
2	<i>t</i> -BuOMe	5	48	92	>99	>200	18	50	>99	98	>200
3	<i>n</i> -hexán	5	50	98	>99	>200	18	52	>99	92	126
4	toluol	5	38	60	>99	>200	18	40	66	98	197
5	THF	5	14	16	>99	>200	18	17	20	98	120
6	1,4-dioxán	5	26	34	>99	>200	18	13	14	98	114
7	CHCl ₃	5	4	4	>99	>200	18	6	6	98	105
8	Me ₂ CO	5	13	15	>99	>200	18	2	2	98	101

^a 0.05 M szubsztrát, 0.5 ekv. H₂O, **3a** esetében 50 mg mL⁻¹ PS lipázzal 45 °C-on; **3f** esetében 30 mg mL⁻¹ PS lipázzal 25 °C-on.

^b GC-vel meghatározva.

^c HPLC-vel meghatározva.

3. Táblázat. A hozzáadott víz mennyiségének hatása a PS lipáz katalizált hidrolízis reakciósebességére és az enantioszelektivitásra^a

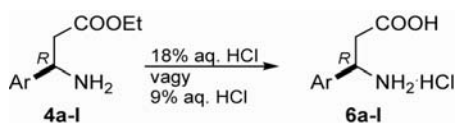
Szubsztrát		 (±)- 3a					 (±)- 3f				
Sor	H ₂ O (ekv.)	t (h)	Konv. (%)	<i>ee</i> _s ^b (%)	<i>ee</i> _p ^b (%)	<i>E</i>	t (h)	Konv. (%)	<i>ee</i> _s ^c (%)	<i>ee</i> _p ^c (%)	<i>E</i>
1	0	2	46	85	>99	>200	7	46	80	98	>200
2	1	2	48	93	>99	>200	7	53	94	83	38
3	5	2	50	>99	>99	>200	7	55	>99	81	49

^a 0.05 M szubsztrát, 1 mL *i*-Pr₂O, **3a** esetében 50 mg mL⁻¹ PS lipázzal 45 °C-on; **3f** esetében 30 mg mL⁻¹ PS lipázzal 25 °C-on.

^b GC-vel meghatározva.

^c HPLC-vel meghatározva.

Az abszolút konfigurációkat az enantiomerek optikai forgatóképességeinek irodalmi adatokkal való összehasonlításával állapítottuk meg.*



4. Ábra. A (*R*)-**4a-l** vegyületek vizes sóssavval történő hidrolízise (**a-l** jelentését lásd 1. és 2. ábrán).

*A vegyületek előállításának részletei, valamint fizikai és analitikai jellemzésük az eredeti közleményekben található:

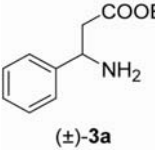
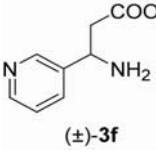
Tasnádi, G.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, *19*, 2072-2077.

Tasnádi, G.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron:Asymmetry* **2009**, *20*, 1771-1777.

3. Összefoglalás

Egyszerű és hatékony enzimés módszert dolgoztunk ki β-aryl- és β-heteroaryl-szubsztituált β-aminosav enantiomerek előállítására. Az *S*-szelektív hidrolíziseket 30 mg mL⁻¹ PS lipáz enzim jelenlétében, *i*-Pr₂O-ben, 0.5 ekv. vízzel 45 °C-on (**3a-e**) vagy 25 °C-on (**3f-l**) hajtottuk végre. A termék enantiomereket magas enantiomerfelesleggel (*ee* ≥ 97%) és jó termeléssel (≥ 40%) izoláltuk. Fontos megjegyezni, hogy a PS lipáz ellentétes

4. Táblázat. A PS lipáz mennyiségének hatása a reakciósebességre és az enantioszelektivitásra^a

Szubsztrát		 (±)- 3a					 (±)- 3f				
Sor	PS lipáz (mg mL ⁻¹)	t (h)	Konv. (%)	ee _s ^b (%)	ee _p ^b (%)	E	t (h)	Konv. (%)	ee _s ^c (%)	ee _p ^c (%)	E
1	10	1	17	20	> 99	> 200	3	16	18	98	118
2	10	24	45	82	> 99	> 200	22	49	93	98	> 200
3	20	1	27	36	> 99	> 200	3	24	31	98	134
4	30	1	31	45	> 99	> 200	3	32	47	98	158
5	40	1	35	54	> 99	> 200	3	37	58	98	179
6	50	1	38	60	> 99	> 200	3	42	72	98	> 200
7	75	1	45	82	> 99	> 200	3	49	93	98	> 200

^a 0.05 M szubsztrát, 0.5 ekv. H₂O, 1 mL *i*-Pr₂O, **3a** esetében 45 °C-on; **3f** esetében 25 °C-on.

^b GC-vel meghatározva.

^c HPLC-vel meghatározva.

5. Táblázat. A (±)-**3a-l** vegyületek PS lipáz-katalizált hidrolízise^a

	t (h)	Conv. (%)	E	β-Aminosav HCl (6a-l)				β-Aminosav (5a-l)			
				Termelés (%)	Absz. konf.	ee (%)	[α] _D ²⁵ (H ₂ O)	Termelés (%)	Absz. konf.	ee (%)	[α] _D ²⁵ (H ₂ O)
(±)- 3a	22	50	> 200	44	<i>R</i>	> 99 ^b	-4 (<i>c</i> 0.3)	44	<i>S</i>	> 99 ^b	-8 (<i>c</i> 0.27)
(±)- 3b	23	49	> 200	40	<i>R</i>	> 99 ^b	-6.5 (<i>c</i> 0.31)	40	<i>S</i>	> 99 ^b	-1.8 (<i>c</i> 0.38)
(±)- 3c	74	50	> 200	43	<i>R</i>	> 99 ^b	-5.1 (<i>c</i> 0.34)	44	<i>S</i>	> 99 ^b	-5.5 (<i>c</i> 0.38)
(±)- 3d	18	50	> 200	41	<i>R</i>	> 99 ^b	-7.9 (<i>c</i> 0.32)	41	<i>S</i>	> 99 ^b	+1.3 (<i>c</i> 0.51)
(±)- 3e	16	52	> 200	44	<i>R</i>	97 ^b	-8.4 (<i>c</i> 0.33)	46	<i>S</i>	> 99 ^b	+4 (<i>c</i> 0.3)
(±)- 3f	40	50	> 200	40	<i>R</i>	> 99 ^c	+4.1 (<i>c</i> 0.33)	46	<i>S</i>	> 99 ^c	-5.1 (<i>c</i> 0.41)
(±)- 3g	60	49	> 200	44	<i>R</i>	97 ^c	+5.4 (<i>c</i> 0.32)	46	<i>S</i>	> 99 ^c	-5.8 (<i>c</i> 0.52)
(±)- 3h	47	50	> 200	49	<i>R</i>	> 99 ^b	+5.3 (<i>c</i> 0.42)	44	<i>S</i>	> 99 ^b	-6.7 (<i>c</i> 0.34)
(±)- 3i	60	50	> 200	46	<i>R</i>	> 99 ^c	+4.1 (<i>c</i> 0.33)	44	<i>S</i>	> 99 ^c	-3.1 (<i>c</i> 0.33)
(±)- 3j	42	50	> 200	46	<i>R</i>	> 99 ^b	+4.0 (<i>c</i> 0.34)	43	<i>S</i>	> 99 ^b	-3.2 (<i>c</i> 0.32)
(±)- 3k	67	50	> 200	45	<i>R</i>	98 ^c	+9.7 (<i>c</i> 0.32)	42	<i>S</i>	> 99 ^c	-18.2 (<i>c</i> 0.32)
(±)- 3l	24	50	> 200	43	<i>R</i>	97 ^c	+3.2 (<i>c</i> 0.36)	45	<i>S</i>	98 ^c	-11.7 (<i>c</i> 0.36)

^a 30 mg mL⁻¹ PS lipáz *i*-Pr₂O-ben, 0.5 ekv. H₂O, **3a** esetében 45 °C-on; **3f** esetében 25 °C-on.

^b GC-vel meghatározva.

^c HPLC-vel meghatározva.

szelektivitással katalizálja a **3a-e** észterek hidrolízisét, mint a Lipolase (*Candida antarctica* B lipáz) a 4-aryl-szubsztituált β-laktámok enantioszelektív gyűrűnyitását, mely *R*-szelektív.^{19c}

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA támogatásáért (K 71938 és T 049407).

Hivatkozások

- Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective synthesis of β -amino acids*, 2nd ed., Wiley-VHC: New York, **2005**; (b) Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181-2204; (c) Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 323-334.
- (a) Meissner, R. S.; Perkins, J. J.; Duong, L. T.; Hartman, G. D.; Hoffman, W. F.; Huff, J. R.; Ihle, N. C.; Leu, C.-T.; Nagy, R. M.; Naylor-Olsen, A.; Rodan, G. A.; Rodan, S. B.; Whitman, D. B.; Wesolowski, G. A.; Duggan, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 25-29; (b) Nagarajan, S. R.; Devadas, B.; Malecha, J. W.; Lu, H.; Ruminiski, P. G.; Rico, J. G.; Rogers, T. E.; Marrufo, L. D.; Collins, J. T.; Kleine, H. P.; Lantz, M. K.; Zhu, J.; Green, N. F.; Russel, M. A.; Landis, B. H.; Miller, L. M.; Meyer, D. M.; Duffin, T. D.; Engleman, V. W.; Finn, M. B.; Freeman, S. K.; Griggs, D. W.; Williams, M. L.; Nickols, M. A.; Pegg, J. A.; Shannon, K. E.; Steininger, C.; Westlin, M. M.; Nickols, G. A.; Keene, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3783-3800.
- (a) Hoekstra, W. J.; Maryanoff, B. E.; Damiano, B. P.; Andrade-Gordon, P.; Cohen, J. H.; Costanzo, M. J.; Haertlein, B. J.; Hecker, L. R.; Hulshizer, B. L.; Kauffman, J. A.; Keane, P.; McComsey, D. F.; Mitchell, J. A.; Scott, L.; Shah, R. D.; Yabut, S. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5254-5265; (b) Lawson, E. C.; Hoekstra, W. J.; Addo, M. F.; Andrade-Gordon, P.; Damiano, B. P.; Kauffman, J. A.; Mitchell, J. A.; Maryanoff, B. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2619-2622; (c) Damiano, B. P.; Mitchell, J. A.; Giardino, E.; Corcoran, T.; Haertlein, B. J.; de Garavilla, L.; Kauffman, J. A.; Hoekstra, W. J.; Maryanoff, B. E.; Andrade-Gordon, P. *Thromb. Res.* **2001**, *104*, 113-126; (d) Hanson, J.; de Leval, X.; David, J.-L.; Supuran, C.; Pirotte, B.; Dogné, J.-M. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents* **2004**, *2*, 157-167.
- Yan, S.; Larson, G.; Wu, J. Z.; Appleby, T.; Ding, Y.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Yao, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 63-67.
- (a) D'Amico, D. C.; Aya, T.; Human, J.; Fotsch, C.; Chen, J. J.; Biswas, K.; Riahi, B.; Norman, M. H.; Willoughby, C. A.; Hungate, R.; Reider, P. J.; Biddlecome, G.; Lester-Zeiner, D.; Van Staden, C.; Johnson, E.; Kamassah, A.; Arik, L.; Wang, J.; Viswanadhan, V. N.; Groneberg, R. D.; Zhan, J.; Suzuki, H.; Toro, A.; Mareska, D. A.; Clarke, D. E.; Harvey, D. M.; Burgess, L. E.; Laird, E. R.; Askew, B.; Ng, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 607-610; (b) Basford, P. A.; Stephenson, P. T.; Taylor, S. C. J.; Wood, A. PCT Int. Appl. WO 03084954, 2003; (c) Gougat, J.; Ferrari, B.; Sarran, L.; Planchenault, C.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Alonso, R.; Cudennec, A.; Croci, T.; Guagnini, F.; Urban-Szabo, K.; Martinolle, J.; Soubrié, P.; Finance, O.; Le Fur, G. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2004**, *309*, 661-669.
- Dublanchet, A.-C.; Ducrot, P.; Andrianjara, C.; O'Gara, M.; Morales, R.; Compère, D.; Denis, A.; Blais, S.; Cluzeau, P.; Courté, K.; Hamon, J.; Moreau, F.; Prunet, M.-L.; Tertre, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3787-3790.
- (a) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2943-2953; (b) Zhong, H. M.; Cohen, J. H.; Abdel-Magid, A. F.; Kenney, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D.; Villani Jr., F. J.; Zhang, F.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7721-7725; (c) Cohen, J. H.; Abdel-Magid, A. F.; Almond, H. R.; Maryanoff, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1977-1981; (d) Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918-9919; (e) Xiao, Y.; Sun, Y.; Rosner, T.; Rivera, N. R.; Krska, S. W.; Clausen, A. M.; Armstrong, J. D.; Spindler, F.; Malan, C. PCT Int. Appl. WO 2005097733, 2005.
- (a) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965; (b) Saidi, M. R.; Azizi, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2523-2527; (c) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397-4400.
- (a) Muller, G. W.; Chen, R. S. PCT Int. Appl. WO 04045597, 2004; (b) Muller, G. W.; Chen, R. S. PCT Int. Appl. WO 04054501, 2004; (c) Boesch, H.; Cesco-Cancian, S.; Hecker, L. R.; Hoekstra, W. J.; Justus, M.; Maryanoff, C. A.; Scott, L.; Shah, R. D.; Solms, G.; Sorgi, K. L.; Stefanick, S. M.; Thurnheer, U.; Villani, F. J.; Walker, D. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, *5*, 23-27; (d) Kuwata, S.; Yamada, T.; Shinogi, T.; Yamagami, N.; Kitabashi, F.; Miyazawa, T.; Watanabe, H. *Bull. Chem. Soc. Jp.* **1979**, *52*, 3326-3328.
- (a) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; Price Mortimer, A. J.; Russel, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1793-1811; (b) Davies, S. G.; Mulvaney, A. W.; Russel, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1554-1566; (d) Rico, J. G.; Lindmark, R. J.; Rogers, T. E.; Bovy, P. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7948-7951; (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Gianotti, M.; Kelly, P. M.; Pierres, C.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1858-1868.
- (a) Lange, B.; Elsenberg, H. L. M.; Broxterman, Q. B.; van der Slijs, M.; Uiterweerd, P. G. H. PCT Int. Appl. WO 06069798, **2006**; (b) Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P.-J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387-5397.
- (a) Faulconbridge, S. J.; Holt, K. E.; Sevillano, L. G.; Lock, C. J.; Tiffin, P. D.; Tremayne, N.; Winter, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2679-2681; (b) Ogawa, J.; Mano, J.; Shimizu, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *70*, 663-669; (c) Yamamoto, Y.; Miyata, H.; Konegawa, T.; Sakata, K. U.S. Patent Appl. 20060178433, 2006.
- Solymár, M.; Fülöp, F.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2383-2388.
- (a) Soloshonok, V. A.; Fokina, N. A.; Rybakova, A. V.; Shishkina, I. P.; Galushko, S. V.; Sorochinsky, A. E.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1601-1610; (b) Groger, H.; Trauthwein, H.; Buchholz, S.; Drauz, K.; Sacherer, C.; Godfrin, S.; Werner, H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *14*, 1977-1978; (c) Kawasaki, H.; Koyama, K.; Kurokawa, S.; Watanabe, K.; Nakazawa, M.; Izawa, K.; Nakamatsu, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 99-106; (d) Nakamatsu, T.; Kawasaki, H.; Watanabe, K.; Nakazawa, M.; Izawa, K. E.U. Patent 1624052, **2006**.
- Flores-Sánchez, P.; Escalante, J.; Castillo, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 629-634.
- Mano, J.; Ogawa, J.; Shimizu, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 1941-1946.
- Mutatu, W.; Klettke, K. L.; Foster, C.; Walker, K. D. *Biochemistry* **2007**, *46*, 9785-9794.
- Chase, M.; Clayton, R.; Landis, B.; Banerjee, A. US Patent Appl. 20050009151, 2005.
- (a) Forró, E.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1209-1212; (b) Park, S.; Forró, E.; Grewal, H.; Fülöp, F.; Kazlauskas, R. J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 986-995; (c) Forró, E.; Paál, T.; Tasnádi, G.; Fülöp, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 917-923.
- Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6397-6401. **4**. Lee, J. H.; Choi, B. S.; Chang, J. H.; Lee, H. B.; Yoon, J.-Y.; Lee, J.; Shin, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10261-10263.

Enzymatic synthesis of β -aryl- and β -heteroaryl-substituted β -amino acids enantiomers

A simple and efficient direct enzymatic method has been developed for the synthesis of pharmacologically valuable optically active β -aryl- and β -heteroaryl-substituted β -amino acids via the enantioselective hydrolysis of the corresponding racemic β -amino esters in an organic medium. The lipase PS-catalysed *S*-selective

hydrolysis of **3a-l** with H₂O (0.5 equiv.) as a nucleophile in *i*-Pr₂O at 25 °C or 45 °C led to enantiomers of **4a-l** (*ee* \geq 97%) and **5a-l** (*ee* \geq 97%) with high enantioselectivities (*E* > 200) and in good yields (40-49%). The products could be easily separated.