

Síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos

Eusebio Juaristi*

Antecedentes

Los aminoácidos desempeñan un papel fundamental en los procesos bioquímicos y fisiológicos esenciales para la vida. Además, los aminoácidos son importantes en la nutrición de hombres y animales, y son componentes de muchos agentes terapéuticos, agroquímicos, cosméticos, etcétera (Kleemann *et al.*, 1985).

Como resultado de la amplia gama de aplicaciones de los aminoácidos, su impacto económico es muy significativo, lo que ha conducido al desarrollo de una serie de procedimientos para su extracción de fuentes naturales y para su síntesis química. Sin embargo, se ha establecido que la mayoría de los aminoácidos presentan su actividad biológica en sólo una de sus formas enantioméricas (figura 1). Los aminoácidos de interés deben, por lo tanto, ser sintetizados como compuestos enantiopuros, (Juaristi, 1991). En años recientes se han desarrollado varios métodos para la preparación de α -aminoácidos con alta pureza enantiomérica (Williams, 1989; Duthaler, 1994; Calmes y Daunis, 1999).

En 1986, el autor de este artículo realizó una estancia sabática en el grupo de investigación del doctor Dieter Seebach (ETH-Zurich) y tuvo oportunidad de trabajar en el desarrollo de un nuevo método para la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos

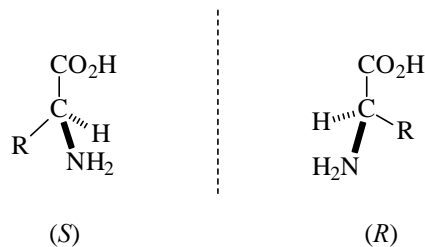


Figura 1. Estructura general de las dos formas enantioméricas en α -aminoácidos.

* Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado Postal 14-740, 07000 México, D.F.

Recibido: 18 de marzo de 2002; aceptado: 8 de mayo de 2002.

(Seebach *et al.*, 1987) (figura 2). Básicamente, el método consiste en la conversión de la glicina, un α -aminoácido aquiral, en el derivado heterocíclico quiral **1**, que permite la preparación de α -aminoácidos quirales enantioméricamente puros.

Al regresar a México en 1987, el director de este proyecto tuvo la idea de desarrollar un método para la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos. Aunque los β -aminoácidos son menos abundantes que sus análogos α , también están presentes en péptidos, en varios productos naturales, y en forma libre presentan efectos farmacológicos interesantes (Umezawa *et al.*, 1976). Además, los β -aminoácidos se pueden ciclar para dar β -lactamas, que son compuestos biológicamente activos de interés (Page, 1992; Georg, 1993). Aunque a fines de los años ochenta se conocían varios procedimientos para la síntesis de β -aminoácidos racémicos, no existía un método eficiente para la obtención de compuestos enantioméricamente puros (Seebach, *et al.*, 1986).

Como se discutirá a continuación, los resultados de nuestro trabajo en el área de la síntesis asimétrica de β -aminoácidos, publicados los primeros a principios de la década de los noventa (Juaristi *et al.*, 1991; Juaristi y Quintana, 1992; Juaristi *et al.*, 1992; Juaristi y Escalante, 1993) tuvieron un enorme impacto en el campo. Así, apenas once artículos aparecen en la literatura entre 1980 y 1990, donde se reportan rutas para la preparación enantioselectiva de β -aminoácidos. En contraste, más de 350 reportes fueron publicados entre 1991 y 2001.

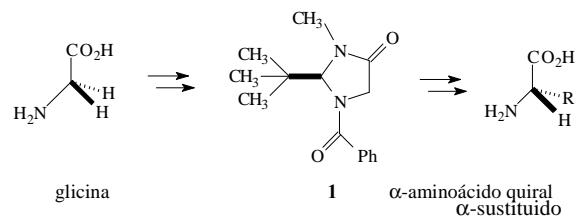


Figura 2. Conversión de la glicina en α -aminoácidos enantiopuros (Seebach *et al.*, 1987).

Objetivos y metas

- (1) En la primer etapa del proyecto, se estudió la posibilidad de utilizar el ácido \downarrow -aminopropiónico (\downarrow -alanina, un \downarrow -aminoácido aquiral y barato) como precursor en la síntesis de \downarrow -aminoácidos α -sustituidos, enantioméricamente puros. (Juaristi *et al.*, 1991; Juaristi y Quintana, 1992).
- (2) En la segunda etapa del proyecto se amplió la metodología para abarcar también la síntesis enantioselectiva de \downarrow -aminoácidos, \downarrow -disustituidos (Juaristi *et al.*, 1992; Juaristi y Escalante, 1993).
- (3) En la tercer etapa, se aplicó la metodología a la síntesis enantioselectiva del α -hidroxi- \downarrow -aminoácido presente en la cadena lateral del Taxol[®] (Escalante y Juaristi, 1995).
- (4) A continuación, una serie de trabajos demostró la utilidad del método en la preparación enantioselectiva de \downarrow -aminoácidos α,α y \downarrow , \downarrow -disustituidos (Juaristi *et al.*, 1996; Juaristi *et al.*, 1998; Juaristi, Balderas y Ramírez-Quirós, 1998; Juaristi *et al.*, 1999; Gutiérrez-García *et al.*, 2001; Gutiérrez-García *et al.*, 2001).
- (5) Finalmente, algunos de los \downarrow -aminoácidos obtenidos en este estudio han sido utilizados en la preparación de ciclo- \downarrow -dipéptidos, cuyas características estructurales y de reactividad química son muy interesantes (Escalante *et al.*, 2001).

Resultados y discusión

Conforme a lo planeado, la \downarrow -alanina (que es un \downarrow -aminoácido barato) se pudo convertir en la pirimidinona **2**, que a su vez reaccionó con varios electrófilos de manera altamente estereoselectiva (figura 3). En esta etapa se genera un centro de quiralidad en lo que será la posición α del \downarrow -aminoácido. Posteriormente, la hidrólisis de los derivados *trans*-**3** conduce a los \downarrow -aminoácidos α -sustituidos de interés (Juaristi *et al.*, 1991) (figura 3).

Una vez que se había demostrado que la alquilación de la pirimidinona racémica **2** procede de manera estereoselectiva, se procedió a la síntesis de la pirimidinona (*S*)-**2**, que conduciría a la preparación de \downarrow -aminoácidos α -sustituidos enantioméricamente puros (Juaristi y Quintana, 1992; Juaristi *et al.*, 1996). Así, la (*S*)-asparagina se convirtió en la pirimidinona enantiopura (*S*)-**2** conforme a la secuencia de reacciones que se muestra en la figura 4. Cabe señalar que el centro estereogénico presente en la (*S*)-asparagina induce la formación selectiva del nuevo centro de quiralidad que se genera en la reacción de condensación con pivalaldehído.

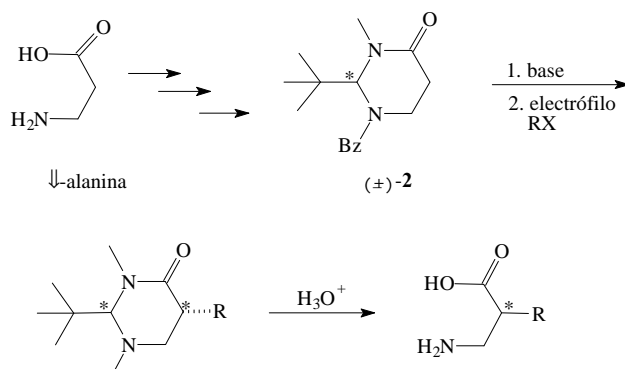


Figura 3. Conversión de la \downarrow -alanina en la pirimidinona (\pm)-**2** y alquilación estereoselectiva de **2** para generar, después de hidrólisis, \downarrow -aminoácidos α -sustituidos (Juaristi *et al.*, 1991).

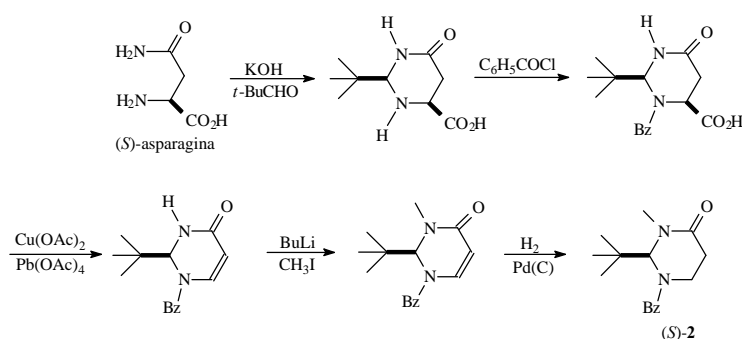


Figura 4. Ruta de obtención de la pirimidinona (*S*)-**2** a partir de la (*S*)-asparagina (Juaristi y Quintana, 1992; Juaristi *et al.*, 1996; Juaristi, 2002).

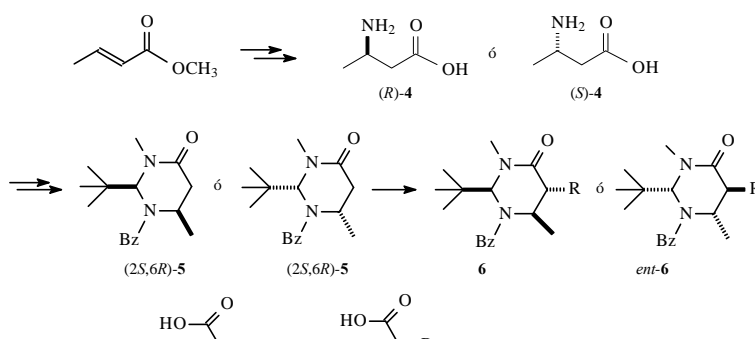


Figura 5. Síntesis enantioselectiva de \downarrow -aminoácidos α,\downarrow -disustituidos. (Juaristi *et al.*, 1992; Juaristi y Escalante, 1993).

En la segunda etapa de este trabajo, los ácidos (*R*)- y (*S*)-3-aminobutanoico (**4**) se obtuvieron a partir del crotonato de metilo y se convirtieron en las pirimidinonas **5**, que a su vez fueron alquiladas de manera completamente diastereoselectiva (figura 5). La hidrólisis de los derivados **6** condujo a los \downarrow -aminoácidos α,\downarrow -disustituidos enantioméricamente

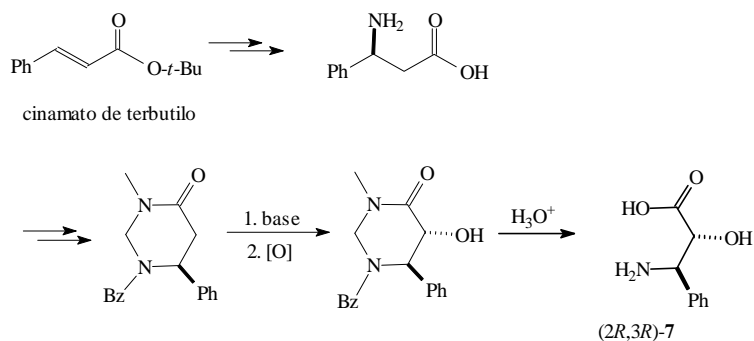


Figura 6. Síntesis enantioselectiva del α -hidroxi- β -aminoácido presente en el agente anticancerígeno Taxol (Escalante y Juaristi, 1995).

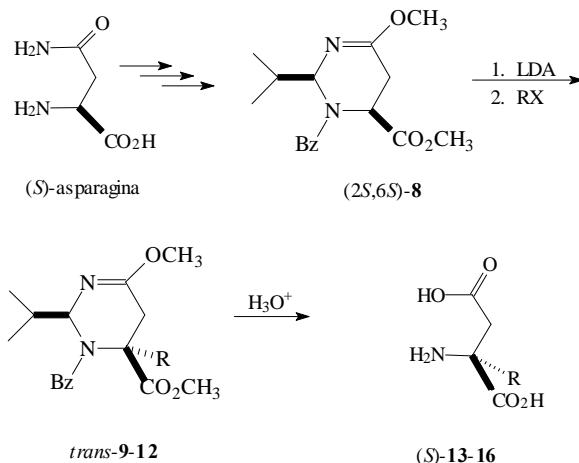


Figura 7. Preparación enantioselectiva de ácidos (S)- α -alquilaspárticos (Juaristi *et al.*, 1998).

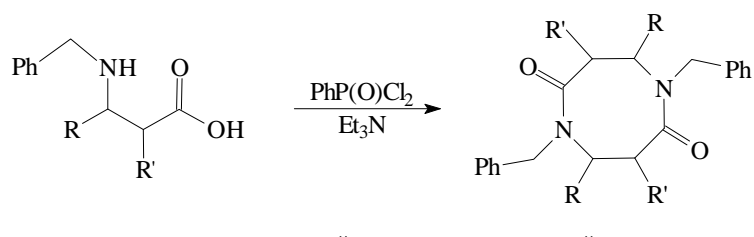


Figura 8. Formación de ciclo β -dipéptidos a partir de β -aminoácidos (Escalante *et al.*, 2001).

te puros (Juaristi *et al.*, 1992; Juaristi y Escalante, 1993).

Una aplicación valiosa de esta metodología consistió en la preparación del α -hidroxi- β -aminoácido (2R,3R)-7, componente del Taxol®. La síntesis tuvo como materia de partida el cinamato de terbutilo, como se describe en la figura 6 (Escalante y Juaristi, 1995).

La metodología descrita en este manuscrito también se utilizó exitosamente para la preparación de β -aminoácidos α,α ó β,β -disustituidos. Estos derivados son muy interesantes en vista de sus características químicas y biológicas. Por ejemplo, los análogos α,α -dialquilados de los aminoácidos proteínogénicos actúan como inhibidores de aquellas enzimas que metabolizan a los sustratos naturales (Jung, 1985).

En el presente trabajo, la (S)-asparagina se transformó en el iminoéter enantiopuro (2S,6S)-8, que se alquiló con total diastereoselectividad para dar los productos *trans*-9-12. La hidrólisis de estos heterociclos proporcionó los ácidos α -alquilaspárticos 13-16 (Juaristi *et al.*, 1998) (figura 7).

Otros ejemplos y variantes de la síntesis asimétrica de β -aminoácidos α,α y β,β -disustituidos han sido reportados (Juaristi *et al.*, 1998; Juaristi *et al.*, 1999).

Recientemente, varios grupos de investigación se han abocado a la síntesis de oligómeros de β -aminoácidos (β -péptidos), con el objeto de comparar sus estructuras y propiedades químicas con las encontradas en los α -péptidos naturales (Seebach y Matthews, 1997; Gellman, 1998). Por lo tanto, una extensión del presente trabajo consiste en la condensación de dos moléculas de β -aminoácido para dar lugar a la formación de ciclo- β -dipéptidos (Escalante *et al.*, 2001) (figura 8).

Impacto del trabajo

Antes de la publicación de los artículos que se han generado del presente trabajo, eran contados los reportes relacionados con la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos. En contraste, más de 350 artículos se registran ya en el periodo 1991-2001.

Cabe señalar que como consecuencia de lo anterior, el director de este proyecto fue invitado a escribir dos artículos de revisión del campo (Juaristi, Quintana y Escalante, 1994; Juaristi y López-Ruiz, 1999), así como una monografía (Juaristi, 1997). Estas tres publicaciones han recibido ya más de 400 citas por otros autores. ☒

Referencias

- Calmes, M. y J. Daunis, *Amino Acids*, **16**, 215 (1999).
 Duthaler, R.O., *Tetrahedron*, **50**, 1539 (1994).
 Escalante, J. y E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4397 (1995).
 Escalante, J., M.A. González-Tototzin, J. Aviña, O. Muñoz-Muñiz y E. Juaristi, *Tetrahedron*, **57**, 1883 (2001).
 Gellman, S.H., *Acc. Chem. Res.*, **31**, 173 (1998).
 Georg, G.I., Ed., *The Organic Chemistry of \downarrow -Lactams*, Verlag Chemie: New York, 1993.
 Gutiérrez-García, V.M., G. Reyes-Rangel, O. Muñoz-Muñiz y E. Juaristi, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 652 (2001).
 Gutiérrez-García, V.M., H. López-Ruiz, G. Reyes-Rangel, y E. Juaristi, *Tetrahedron*, **57**, 6487 (2001).
 Juaristi, E., D. Quintana, B. Lamatsch y D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **56**, 2553 (1991).
 Juaristi, E. y D. Quintana, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 723 (1992).
 Juaristi, E., J. Escalante, B. Lamatsch y D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **57**, 2396 (1992).
 Juaristi, E. y J. Escalante, *J. Org. Chem.*, **58**, 2282 (1993).
 Juaristi, E., D. Quintana y J. Escalante, *Aldrichim. Acta*, **27**, 3 (1994).
 Juaristi, E., D. Quintana, M. Balderas y E. García-Pérez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2233 (1996).
 Juaristi, E., Ed., *Enantioselective Synthesis of \downarrow -Amino Acids*, Wiley-VCH: New York, 1997.
 Juaristi, E., H. López-Ruiz, D. Madrigal, Y. Ramírez-Quirós y J. Escalante, *J. Org. Chem.*, **63**, 4706 (1998).
 Juaristi, E., M. Balderas y Y. Ramírez-Quirós, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3881 (1998).
 Juaristi, E. y H. López-Ruiz, *Curr. Med. Chem.*, **6**, 983 (1999).
 Juaristi, E., M. Balderas, H. López-Ruiz, V.M. Jiménez-Pérez, M.L. Kaiser-Carril y Y. Ramírez-Quirós, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3493 (1999).
 Juaristi, E., *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley: New York, 1991 y 2000.
 Juaristi, E. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L.A. Paquette, Ed., Wiley: New York, 2002.
 Jung, M.J. en *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, G.C. Barrett, Ed., Chapman and Hall: New York, 1985; p. 227.
 Kleemann, A., W. Leuchtenberger, B. Hoppe y H. Tanner, "Amino Acids", en *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH Publishers: Weinheim, 1985; p. 57-97.
 Page, M.I., Ed., *The Chemistry of \downarrow -Lactams*, Chapman and Hall: London, 1992.
 Seebach, D., R. Imwinkelried y T. Weber, en *Moderns Synthetic Methods*, R. Scheffold, Ed., Springer-Verlag: Berlin, 1986.
 Seebach, D., E. Juaristi, D.D. Miller, C. Schickli y T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 237 (1987).
 Seebach, D. y J.L. Matthews, *Chem. Commun.*, 2015 (1997).
 Umezawa, H., A. Aoyagi, H. Suga, M. Hamada y T. Takeuchi, *J. Antibiotics, Ser. A*, **29**, 97 (1976).
 Williams, R.M., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon: Oxford, 1989.

