

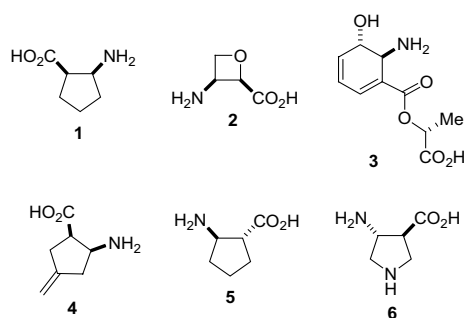
Új ciklusos β -aminosavak szintézise és szelektív funkcionálizálása

KISS Loránd*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös u. 6, 6720, Szeged

1. Bevezetés

A β -aminosavak különböző bioaktív természetes eredetű vegyületek építőelemei, valamint biológiailag értékes β -laktámok prekursorai. Számos β -aminosavszármazék, mint például a cispentacin (**1**), az oxetin (**2**), oryxoxymicin (**3**), vagy icofungipen (**4**) antifungális vagy antibakteriális hatással rendelkezik (1. ábra). Az aliciklusos (**1**, **5**), valamint az *O*- vagy *N*-heteroatomot (**6**) tartalmazó heterociklusos, konformációsán gátolt β -aminosavak különböző újtípusú, biológiailag aktív peptidok építőelemeiként is szolgálnak, így módosított származékaiknak peptid alapú gyógyszermolekulák szintézisében lehet nagy jelentősége. A királis enantiomertiszta β -aminosavak származékai aszimmetrikus szintézisekben királis építőelemként is alkalmazhatók.¹

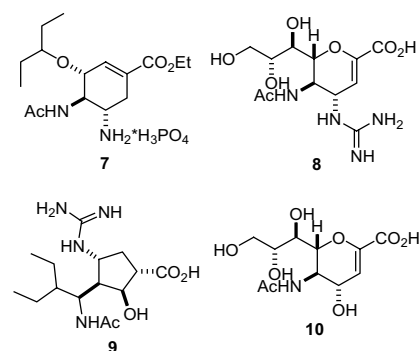


1. Ábra. Bioaktív ciklusos β -aminosavak.

A funkcionálizált ciklusos aminosavak számos reprezentánsa, mint például az oryxoxymicin (**3**), tamiflu (**7**), zanamivir (**8**), peramivir (**9**), DANA (**10**) jelentős antivirális, antifungális valamint baktériumellenes hatású vegyület (2. ábra).²

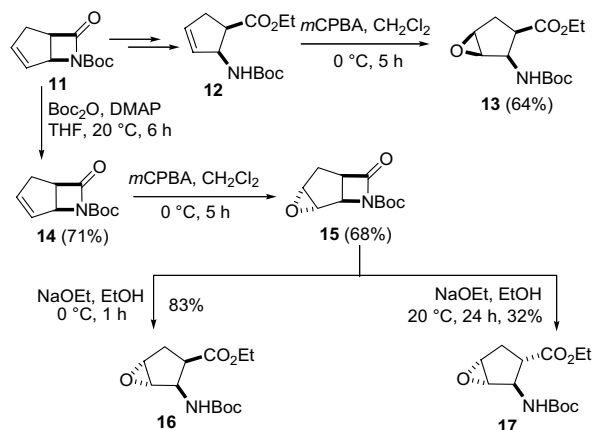
2. Eredmények

Kutatómunkánk célja regio- és sztereoselektív módon funkcionálizált öt –illetve hattagú ciklusos β -aminosavak szintézise volt racém és enantiomertiszta formában egyaránt. Ezt a megfelelő telítetlen biciklusos β -laktámokból kiindulva az olefin kötés szelektív átalakításaival terveztük. Az egyik megközelítés alapján a szelektív funkcionálizálás kulcs lépése a kettős kötés sztereoselektív epoxidálása volt. A sztereoselektív epoxidálási reakciót követően pedig regioselektív oxirán nyitással különböző ciklusos β -amino karbonsavszármazékokat terveztünk előállítani. A biciklusos β -laktámból (**11**) nyert aminoészter (**12**) *cis*-szelektív epoxidálása során sztereoselektíven az *all-cis*-epoxi ciklopentánvázis aminoészter (**13**) keletkezett, míg az *N*-



2. Ábra. Bioaktív funkcionálizált ciklusos aminosavak.

védett laktám (**14**) epoxidálása során ellentett szelektivitással a *transz*-epoxi (**15**) származékhoz jutottunk, melyből laktám gyűrűnyitást követően két újabb epoxi-aminoészter sztereoizomert (**16**, **17**) állítottunk elő (3. ábra).³

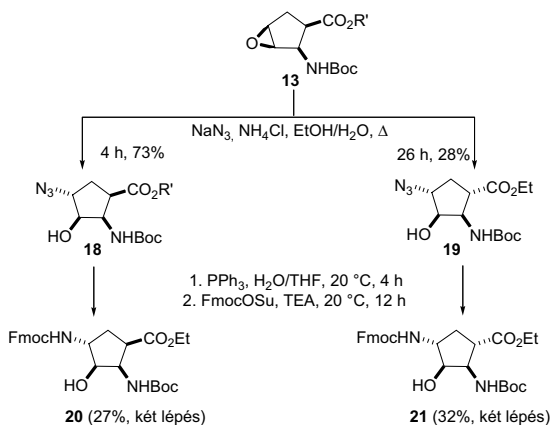


3. Ábra. Epoxi-aminoészterek sztereoselektív szintézise.

Mind a *cis*, mind a *transz*-epoxiaminoészterekből NaN_3 -al történő regioselektív oxirán gyűrűnyitás során a megfelelő 4-azidoaminoészterek sztereoizomerjei keletkeztek (**18**, **19**), melyekből ortogonálisan védett ciklopentánvázis diaminokarbonsav származékokat (**20**, **21**) állítottunk elő (4. ábra). A racém laktám enzimikus rezolválásával nyert enantiomertiszta aminosavból kiindulva a fenti transzformációkat végrehajtva az azido aminoészterek enantiomerjeinek szintézisét is megoldottuk.

Az ellentett szelektivitással történő sztereoselektív epoxidálást követő regioselektív oxirán nyitással történő

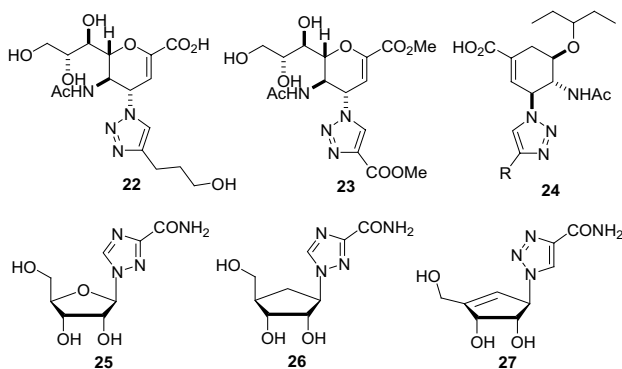
*Tel.: +36-62-546809; e-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu



4. Ábra. Ortogonálisan védett diaminociklopentánkarbonsavak.

funkcionalizálási technika alkalmazásával számos újabb ortogonálisan védett öt- illetve hattagú aliciklusos diaminok arbonsavszármazék sztereoizomerjét állítottuk elő racém és enantiomertiszta formában egyaránt.⁴

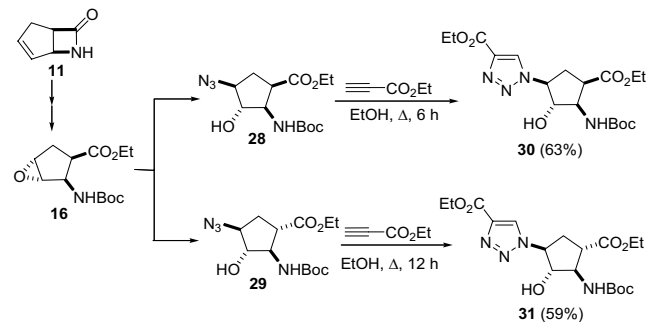
Az utóbbi években számos bioaktív vegyület triazol-módosított származékának, mint például az antivirális hatású zanamivir és származékai (**22**, **23**) vagy oseltamivir (**24**), valamint különböző nukleozidok ribavirin (**25**), neplanocin (**26**) jelentős farmakológiai hatásáról számoltak be (5. ábra).⁵



5. Ábra. Triazol-módosított bioaktív vegyületek.

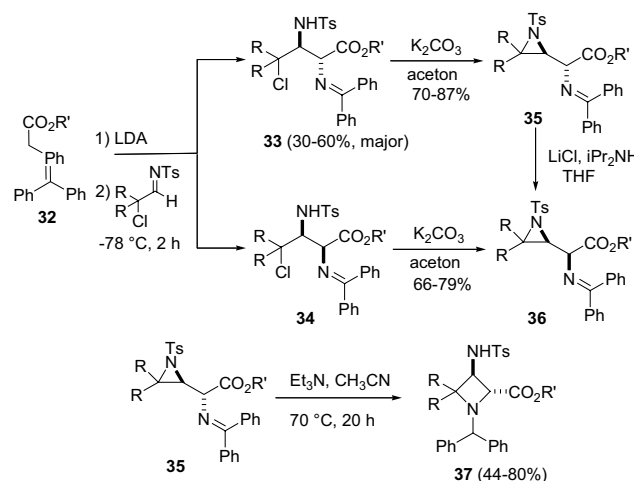
A korábban előállított azido-β-amino észterek (**28**, **29**) alkalmas származékoknak bizonyultak új, potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazol-szubsztituált ciszpentacin származékok előállítására. Ezek szintézisét azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddícióval terveztük. A termikus úton lejátszódó cikloaddíció a két lehetséges 1,4- illetve 1,5-diszubsztituált triazolszármazék regioizomerjeit eredményezi, míg Cu(I) ionok által katalizált körülmények között a reakció teljesen szelektívvé tehető miközben csak az 1,4-diszubsztituált triazolok keletkeznek. Az azido-β-amino észtereket (**28**, **29**) etil-propioláttal reagáltatva termikus úton Cu(I) katalizátor nélkül 100%-os regio szelektivitással az 1,4-diszubsztituált triazolszármazékok (**30**, **31**) keletkeztek (6. ábra).⁵

A termikus illetve Cu(I)-katalizált azid-alkin dipoláros cikloaddícióval számos triazol-szubsztituált ciszpentacin és triazol-módosított nukleozid regio- és sztereoizomerjét állítottuk elő.⁶



6. Ábra. 1,2,3-Triazol-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomerek.

Kutatómunkánk során heteroatomot tartalmazó ciklusos β-aminosavak szintézisét is terveztünk. A glicin-észterek (**32**) α-kloriminenkre történő addíciójával α,β-diamino észterek sztereoizomerjeit (**33**, **34**) állítottuk elő, melyekből intramolekuláris gyűrűzárással a megfelelő aziridin-aminokarboxilátok sztereoizomerjeihez (**35**, **36**) jutottunk. Ezekből az aziridin származékokból intramolekuláris aziridin-gyűrűnyitást követő gyűrűzárással négytagú, N-heteroatomot tartalmazó β-aminoésztereket (**37**) állítottunk elő (7. ábra).⁷

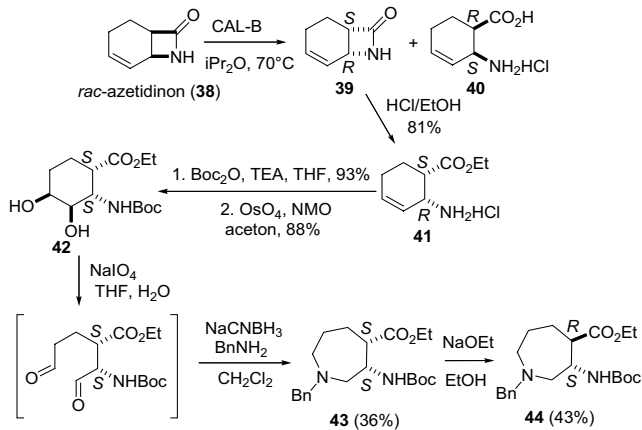


7. Ábra. Azetidinvázis β-aminosavészter szintézise.

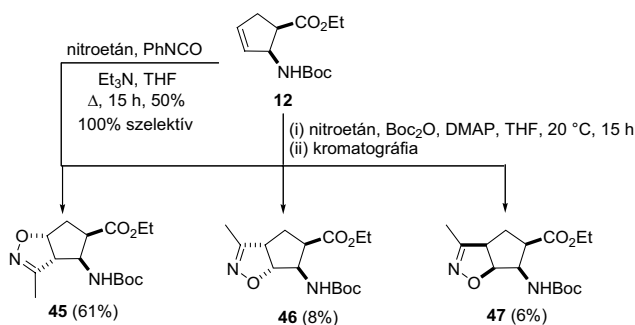
Egy másik stratégia N-heterociklusos β-aminosavak előállítására a biciklusos laktám (**38**) olefin kötésének funkcionalizálásán alapult. Az enantiomertiszta laktámból (**39**) nyert aminoészter (**41**) cisz-dihidroxilálásával OsO₄ jelenlétében a megfelelő dihidroxilált aminoészter (**42**) keletkezett, amelyet NaIO₄-os oxidatív gyűrűnyitással a szén-szén kötés hasításával, majd ezt követően benzil-amminnal végzett redukzív aminálással gyűrűzárás során azepánvázis β-aminoészterre (**43**) alakítottuk át (8. ábra).⁸

A fenti oxidatív gyűrűnyitáson majd redukzív gyűrűzáráson alapuló technikát különböző biciklusos β-laktámokból kiindulva újabb piperidinvázis, azepánvázis és N-áthidalt biciklusos β-aminosavak szintéziséhez is sikeresen alkalmaztuk.⁹

Az aliciklusos β-aminosavak funkcionalizálását az olefin kötésére történő nitril-oxiddal végzett 1,3-dipoláris cikloaddícióval is megkíséreltük. A nitroalkánokból és di-terc-butildikarbonáttól generált nitril-oxiddal végrehajtott

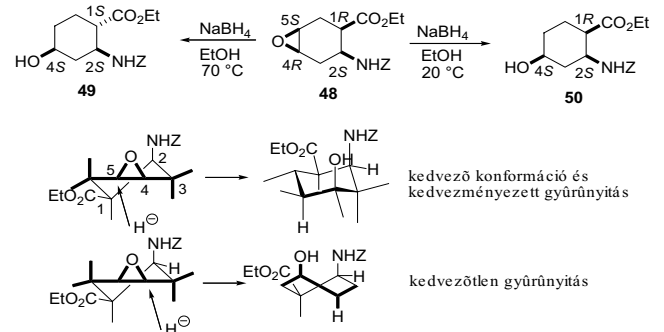
8. Ábra. Azepánvázis β -aminosavészterek szintézise.

dipoláros cikloaddíció nem volt teljesen szelektív, a négy lehetséges termékből három izoxazolin-gyűrűvel kondenzált cispentacin származék (45-47) regio- és sztereoizomerjét sikerült izolálni. Azonban, 100%-os szelektivitást tapasztaltunk a cikloaddíció során abban az esetben, amikor nitroalkánokból és fenilizocianátból generált nitril-oxiddal hajtottuk végre a cisz-aminoészterre a reakciót. A fenti reakciókban tapasztalt szelektivitást számításokkal is alátámasztottuk (9. ábra).¹⁰

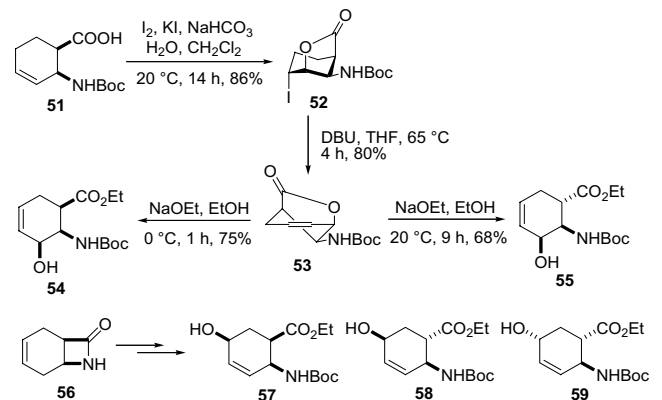
9. Ábra. Izoxazolingyűrűvel kondenzált β -aminosavészterek szintézise.

A hidroxilezett aminosavaknak (peramivir, oryxoxymicin, DANA) a bioaktív vegyületek területén mutatott rendkívül nagy jelentőségét figyelembe véve újabb szelektíven hidroxilált származékok szintézisét terveztük. A ciklusos aminosavak olefin kötéseire történő sztereoselektív epoxidáláson alapuló technikát sikeresen alkalmaztuk hidroxilált β -aminosavak szelektív szintézisére is. A cisz-szelektív epoxidálással nyert epoxi-ciklohexánvázis aminoészterből (48) $NaBH_4$ -el EtOH-ban $20^\circ C$ -on végzett regioselektív oxirán nyitás során az *all-cisz* 4-hidroxilált β -aminoésztert (50) valamint $70^\circ C$ -on ennek C-1-es epimerjét (49) kaptuk meg. A reakció regioselektivitása a gyűrűnyitás során fellépő kedvezményezett diaxiális konformációval magyarázható. Az oxirán gyűrűre az 5-ös helyzetben történő hidrid-ion támadás a kedvezményezett diaxiális térállású hidrogén és hidroxilcsoportot és szék konformációjú ciklohexánvázis aminoésztert eredményez, amelynek során a hidroxilcsoportot a 4-es helyzetben épül ki, míg a 4-es helyzetbe történő támadás a kedvezőtlen diaxiális hidrogén és hidroxilcsoportot tartalmazó csavart kád konformációt eredményezné. Ezzel a módszerrel, enantiomertiszta β -laktámból kiindulva (melyet a racém laktám enzim rezolválásával nyertünk) az enantiomertiszta

hidroxilált- β -aminociklohexánkarbonsavakat is előállítottuk (10. ábra).¹¹

10. Ábra. Hidroxilált β -aminosavak szintézise.

Egy másik megközelítés szerint a ciklusos β -aminosavak funkcionálásának kulcs lépése a regio- és sztereoselektív jódlaktonizáció volt. A ciklohexánvázis aminosavból (51) KI/I_2 jelenlétében sztereoselektíven a megfelelő jódlakton származék (52) keletkezett, amelyből HI eliminációval a megfelelő telítetlen laktont (53) állítottuk elő. Ebből a vegyületből pedig $NaOEt$ jelenlétében laktont gyűrűnyitás során $0^\circ C$ -on az *all-cisz*-hidroxilált β -aminosav (54) valamint $20^\circ C$ -on ennek C-1-es epimerje (55) keletkezett. A fenti stratégiát követve további hidroxilált β -aminosav regio- és sztereoizomereket (57-59) az 56 biciklusos laktámból kiindulva állítottunk elő (11. ábra).¹²

11. Ábra. Hidroxilált β -aminosavészterek szintézise.

A fluor atom (kis térfogat, nagy elektronegativitás), valamint a szén-fluor kötés (nagy energiájú, poláros, termikus valamint metabolikus stabilitás) sajátos tulajdonságainak köszönhetően, ha egy szerves molekulában valamely atomot vagy atomcsoportot fluor atomra cserélünk, ennek következtében nagymértékben megváltozhatnak e molekulának a fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a sav-bázis jelleg, dipólusmomentum, hidrogénhid kötések kialakulásának lehetőségei, poláros hidrofób jelleg vagy a reaktivitás. Továbbá egy funkciós csoport-fluor csere a molekula biológiai tulajdonságaiban is nagyfokú változást eredményezhet. Annak ellenére, hogy a fluortartalmú szerves vegyületek a természetben igen ritkák, meglepő módon a forgalomban levő gyógyszer-molekulák 25%-a tartalmaz legalább egy fluor atomot, és a számuk egyre nő. A fluortartalmú vegyületek aránya még ennél is magasabb az agrokemikáliák (rovarölőszerek, gombaellenes vegyületek, növényvédő- és gyomirtószerek között). Ezért érthető

módon a legtöbb vegyületcsaládban, mint a szaccharidok, szteroidok, nukleozidok, alkaloidok valamint aminosavak körében is a fluorozott származékok aránya egyre nő.¹³

Mind a természetes eredetű fehérjealkotó α - mind az aciklusos β -aminosavak körében számos farmakológiai hatású (enzim inhibitor, tumorelles szer, antibiotikum) fluortartalmú származék ismert.¹⁴ Ezenkívül, a fluortartalmú aminosavak új típusú bioaktív peptidok építőelemeiként is szolgálnak.¹⁵ Azonban a ciklusos β -aminosavak területén monofluorozott származékok nem ismertek, mindössze néhány difluoraminosav szintézisét írták le korábban.^{14f}

Kutatómunkánk során fluortartalmú aliciklusos β -aminosavak szelektív előállítását is elvégeztük, mely szintézisek kulcslépése a hidroxil-fluor csere volt. A biciklusos β -laktámokból (**38**, **56**) hat- illetve hét lépésben sztereo- és regio szelektív hidroxilálást követően fluortartalmú β -aminoészterek regio- és sztereoizomerjeit állítottuk elő.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki az OTKA (F67970 és T049407) valamint a Bolyai János kutatási ösztöndíj által nyújtott támogatásáért.

Hivatkozások

1. Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. Synthesis of carbocyclic β -amino acids. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol. 1, Ed. A. B. Hughes, Wiley, Weinheim, **2009**, 367-409.
2. (a) Kiss, L.; Fülöp, F. *Synlett* **2010**, 1302-1314. (b) Palkó, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3063-3083.
3. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R. Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786-8790.
4. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Synthesis* **2010**, 153-160. (b) Kiss, L.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 463-467.
5. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3599-3607.
6. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2856-2860. (b) Kiss, L.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2010**.
7. (a) Kiss, L.; Manglinkx, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7199-7206. (b) Kiss, L.; Manglinkx, S.; Fülöp, F. De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4399-4402.
8. Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 82-85.
9. (a) Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339-342. (b) Kazi, B.; Kiss, L.; Forró, E.; Mándity, I.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2010**, *ix*, 31-39.
10. Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; R. Sillanpää, Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2605-2608.
11. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036-5043. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2855-2858.
12. Forró, E.; Schönstein, L.; Kiss, L.; Vega-Penalosa, A.; Juaristi, E.; Fülöp, F. *Molecules* **2010**, *15*, 3998-4010.
13. (a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369. (b) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319. (c) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Acena, J. L.;

- Sanchez-Rosello, M. *Synlett* **2009**, 525-549. (d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012. (e) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029. (f) Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 789-843. (g) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
14. (a) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711-6745. (b) Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621-631. (c) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Kocsch, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727-1739. (d) Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127-139. (e) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779. (f) Acena, J. L.; Simon-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *14*, 928-949.
 15. (a) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335-341. (b) Mathad, R. I.; Jaun, B.; Flögel, O.; Gardiner, J.; Löweneck, M.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H.; Seebach, D.; Edmonds, M. K.; Graichen, F. H. M.; Abell, A. D. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 2251-2273. (c) Capone, S.; Kieltisch, I.; Flögel, O.; Lelais, G.; Togni, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 2035-2056.

Synthesis and selective functionalization of novel cyclic β -amino acids

β -Amino acids are key elements in many natural products and precursors of bioactive β -lactams. A number of β -amino acids, such as cispentacin (**1**), oxetin (**2**), oryzoxylicin (**3**) and icofungipen (**4**), are important antifungal or antibacterial agents (Scheme 1). The alicyclic (**1**, **5**), and *O*- or *N*-containing (**6**) heterocyclic, conformationally restricted β -amino acids are building blocks in the synthesis of novel biologically active peptides. Enantiomerically pure β -amino acids and their derivatives are used as chiral auxiliaries in asymmetric syntheses.¹ Functionalized cyclic amino acid derivatives such as oryzoxylicin (**3**), tamiflu (**7**), zanamivir (**8**), peramivir (**9**) and DANA (**10**) exhibit strong antiviral, antifungal or antibacterial activities (Scheme 2).²

Our current research program is directed toward the regio- and stereoselective functionalization of five- or six-membered cyclic β -amino acids in racemic or enantiomerically pure form, starting from unsaturated bicyclic β -lactams, involving the selective transformation of the C-C double bond. The first approach of functionalization was based on stereoselective epoxidation of the olefinic bond, followed by regioselective oxirane opening. Bicyclic β -lactam (**11**) was transformed through amino ester (**12**) by cis-selective epoxidation to give the *all-cis*-epoxy amino ester (**13**), while *N*-protected lactam (**14**) with opposite selectivity resulted in the *trans*-epoxy derivatives (**16**, **17**) (Scheme 3).³ Both *cis*- and *trans*-epoxy amino esters were converted by selective oxirane opening to the corresponding orthogonally protected diaminocyclopentanecarboxylates (**20**, **21**) (Scheme 4). By starting from enantiomerically pure amino acids (obtained by enzymatic resolution of the racemic lactam) the enantiomers of the above derivatives could also be prepared. The functionalization strategy based on stereoselective epoxidation with opposite selectivities followed by regioselective oxirane opening was efficiently applied for the synthesis of a series of five- or six-membered alicyclic diamino esters.⁴

The triazole-modified analogs of a number of bioactive compounds, e.g. zanamivir and its derivatives (**22**, **23**), oseltamivir (**24**), or the nucleosides ribavirin (**25**) and neplanocin (**26**), have been reported to exert important pharmacological activities (Scheme 5).⁵ When reacted with ethyl propiolate under thermal conditions without addition of Cu(I) catalysts the earlier prepared azido- β -amino esters (**28**, **29**) furnished the corresponding 1,4-disubstituted triazolo cispentacins (**30**, **31**) 100% regioselectively (Scheme 6).⁵ A number

of other triazole-substituted β -amino esters were synthesized by means of the above azide-alkyne dipolar cycloaddition.⁶

A further aim of our research program was the synthesis of heteroatom-containing cyclic β -amino acids. Addition of glycine esters (**32**) to α -chloroimines proceeded through α,β -diamino esters (**33**, **34**) to afford aziridino aminocarboxylates (**35**, **36**), which were readily converted to four-membered *N*-containing β -amino esters (**37**) (Scheme 7).⁷ Another strategy for the synthesis of *N*-heterocyclic β -amino acids was based on functionalization of the C-C double bond of alicyclic β -amino acids involving dihydroxylation, oxidative cleavage and ring closure with reductive amination (Scheme 8).^{8,9}

Izoxazoline-fused cispentacin derivatives were synthesized by 1,3-dipolar nitrile oxide cycloaddition to the olefin bond of the cyclic β -amino acids. When the nitrile oxide was generated from nitroalkanes and Boc_2O , the cycloaddition resulted in three addition products (**45-47**), which were separated and isolated. However, when the nitrile oxide was generated from nitroalkanes and PhNCO , only one izoxazoline-fused cispentacin was formed, 100% regio- and stereoselectively (Scheme 9).¹⁰

The functionalization technique with the stereoselective epoxidation strategy was efficiently applied for the preparation of hydroxylated β -amino acids. Epoxy aminocyclohexanecarboxylate (**48**), synthesized via *cis*-selective epoxidation, underwent regioselective oxirane opening in the presence of NaBH_4 at 20 °C to give the *all-cis* 4-hydroxylated β -amino ester (**50**), while at 70 °C its C-1 epimer (**49**) was formed (Scheme 10).¹¹

The key step in another selective approach toward the synthesis of hydroxylated β -amino esters was regio- and stereoselective iodolactonization. Treatment of a cyclohexene amino acid (**51**) with KI/I_2 stereoselectively gave the iodolactone derivative (**52**) which, after HI elimination, furnished the corresponding unsaturated

lactone (**53**). Lactone opening with NaOEt at 0 °C resulted in *all-cis* hydroxylated β -amino acid (**54**), while at 20 °C its C-1 epimer (**55**) was obtained. Via the same route, other hydroxylated β -amino acid stereoisomers could be prepared (**57-59**) from bicyclic lactam **56** (Scheme 11).¹²

As a consequence of special characteristics of the fluorine atom (small steric size and high electronegativity) and of the carbon-fluorine bond (high energy, polar, thermal and metabolic stability), replacement of an atom or a functional group by fluorine in an organic molecule may result profound changes in physical-chemical properties such as the acid-basic character, dipole moment, hydrogen-bonding interactions, polar hydrophobicity or reactivity. Moreover, the introduction of one or more fluorine atoms may lead to changes in biological behavior. Although fluorinated organic substances are virtually nonexistent in nature, around 25% of the drugs on the market contain one or more fluorine atoms, the proportion of fluorinated derivatives among agrochemicals (antifungal agents, insecticides and herbicides) being even higher. The number of fluorinated derivatives is increasing among the most important natural products such as sugars, steroids, nucleosides, alkaloids and amino acids.¹³

In the field of naturally occurring α - and acyclic β -amino acids, many pharmacologically active fluorinated derivatives have been reported as enzyme inhibitors, antitumoral agents or antibiotics.¹⁴ Further, the fluorinated amino acids serve as building blocks in the synthesis of novel peptides.¹⁵ However, no fluorinated cyclic β -amino acid derivatives have been prepared; only difluorinated amino acids have been described so far.^{14f}

In the course of our research program, starting from unsaturated bicyclic β -lactams (**38**, **56**), we have regio- and stereoselectively synthesized novel fluorinated alicyclic β -amino acids based on selective hydroxylation followed by hydroxy-fluorine exchange protocol.