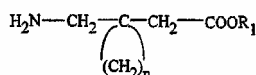
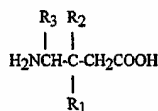


Сполуки формули



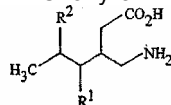
де R₁ - гідроген або нижчий алкіл, а n=4, 5, або 6, відомі з патенту США №4,024,175 та похідного від нього патенту США №4,087,544. Розкрито такі види використання: захисна дія проти спазмів, індукованих тіосемікарбазидом; захисна дія проти кардіазольних спазмів; захворювання мозку, епілепсії, непритомності, гіпокінезії і травм черепа; та поліпшення функцій мозку. Сполуки корисні для пацієнтів похилого віку. Ці патенти наведено як посилання.

Сполуки формули



або їх фармацевтично прийнятні солі, де R₁ - лінійний чи розгалужений алкіл, що має 1-6 атомів карбону, феніл або циклоалкіл, що має 3-6 атомів карбону; R₂ - гідроген або метил; а R₃ - гідроген або карбоксил, відомі з патенту США №5,563,175 та похідних від цього патенту. Ці патенти наведено як посилання.

Сполуками згідно з представленим винаходом є сполуки, що мають формулу I



або є їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R¹ - гідроген, лінійний чи розгалужений алкіл, що має 1-6 атомів карбону, або феніл;

R² - лінійний чи розгалужений алкіл, що має 1-8 атомів карбону, лінійний чи розгалужений алкеніл, що має 2-8 атомів карбону, циклоалкіл, що має 3-7 атомів карбону, алкоксил, що має 1-6 атомів карбону,

- алкілциклоалкіл,
- алкілалкоксил,
- алкіл ОН
- алкілфеніл,
- алкілфеноксил,
- феніл або заміщений феніл; і

R¹ - лінійний чи розгалужений алкіл, що має 1-6 атомів карбону, або феніл, коли R² - метил.

Кращими є ті сполуки формули I, де R¹ - гідроген, а R² - алкіл.

Іншими кращими є ті сполуки формули I, де R¹ - метил, а R² - алкіл.

Ще кращими є ті сполуки формули I, де R¹ - метил, а R² - метил або етил.

Особливо кращими є ті сполуки, що вибрано з:

- 3-амінометил-5-метилгептанової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-октанової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-нонанової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-деканової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-ундеканової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-додеканової кислоти;
- 3-амінометил-5-метил-тридеканової кислоти;
- 3-амінометил-5-циклопропіл-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-циклобутил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-циклопентил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-циклогексил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-трифлуорметил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-феніл-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(2-хлорфеніл)-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(3-хлорфеніл)-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(4-хлорфеніл)-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(2-метоксифеніл)-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(3-метоксифеніл)-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-5-(4-метоксифеніл)-гексанової кислоти; та
- 3-амінометил-5-(фенілметил)-гексанової кислоти.

Іншими особливо кращими є ті сполуки, що вибрано з

- (3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти;
- (3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти;
- (3S,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти;
- (3R,4R)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-4-ізопропіл-гексанової кислоти;
- 3-амінометил-4-ізопропіл-гептанової кислоти;
- 3-амінометил-4-ізопропіл-октанової кислоти;
- 3-амінометил-4-ізопропіл-нонанової кислоти;
- 3-амінометил-4-ізопропіл-деканової кислоти; та
- 3-амінометил-4-феніл-5-метил-гексанової кислоти.

[illegible]

(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-7-феніл-гептанова кислота.

Винаходом є також фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість одної чи більше сполук формули I та фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки згідно з винаходом корисні при лікуванні епілепсії, непритомності, гіпокінезії, черепних розладів, нейродегенеративних розладів, депресії, тривожності, панічності, болю, нейропатологічних розладів, артриту, розладів сну, синдрому подразненого кишечника (IBS), та ураження шлунку.

Сполуками згідно з представленим винаходом є моно- та дизаміщені 3-пропіл-гама-аміномасляні кислоти вищезазначеної формули I. Нижченаведені терміни пояснено далі чи в описі. Термін алкіл або алкеніл - лінійний чи розгалужений радикал, що має 1-8 атомів карбону, або 2-8 атомів карбону, включаючи, без обмеження, метил, етил, пропіл, н-пропіл, ізопропіл, бутіл, 2-бутіл, трет-бутіл, та октил. Алкіл може бути незаміщеним чи заміщеним 1-3 атомами флуору. Кращими групами є метил та етил.

Циклоалкіл - циклічна група, що має 3-7 атомів карбону.

Бензил та феніл можуть бути незаміщеними чи заміщеними 1-3 групами, кожна з яких незалежно вибрано з галогену, особливо флуору, алкоксилу, алкілу, та аміногрупи.

Галоген включає флуор, хлор, бром, та йод.

Алкоксил відповідає вищезазначеному алкілу.

Оскільки амінокислоти є амфотерними, фармакологічно сумісні солі, коли R - гідроген, можуть бути солями прийнятих неорганічних або органічних кислот, наприклад, гідрохлоридної, сульфатної, фосфатної, оцтової, щавлевої, молочної, лимонної, яблучної, саліцилової, малінової, малеїнової, янтарної, та аскорбінової.

Починаючи з відповідних гідроксидів або карбонатів, можна створити солі з лужними металами або лужноземельними металами, наприклад, солі натрію, калію, магнію, або кальцію. Солі з іонами четвертинного амонію можна виготовити також, наприклад, з іоном тетраметил-амонію.

Проліки сполук I-VIII включено у рамки винаходу. Аміноацил-гліколеві та -молочні естери відомі як проліки амінокислот (Wermuth C.G., Chemistry and Industry, 1980:433-435). Карбонільну групу амінокислот можна естерифікувати відомими засобами. Проліки та м'які ліки відомі у рівні техніки (Palomino E., Drugs of the Future, 1990;15(4):361-368). Два останні цитування наведено як посилання.

Ефективність перорально уведених ліків залежить від ефективності транспорту ліків крізь епітелій слизової оболонки та їх стабільності у кишково-печінковій циркуляції. Ліки, що є ефективними після парентерального введення, але менш ефективні перорально, або час їх напівіснування у плазмі значно скорочений, можна хімічно модифікувати у форму проліків.

Проліки - це ліки, що хімічно модифіковані та можуть бути біологічно неактивними на ділянці їх дії, але які можуть розкладатися або модифікуватися одним чи більше ферментативними або іншими процесами *in vivo* до вихідної біоактивної форми.

Ці хімічно модифіковані ліки або проліки повинні мати відмінний фармакокінетичний профіль стосовно вихідних, полегшуючи поглинання епітелієм слизової оболонки, покращуючи композицію солі та/або розчинність, поліпшуючи системну стабільність (для збільшення часу напівіснування у плазмі, наприклад). Ці хімічні модифікації можуть бути

1) естерними або амідними похідними, що можуть бути розщеплені, наприклад, естеразами або ліпазами. Для естерних похідних, естер походить від карбоксильної групи молекули ліків з використанням відомих засобів. Для амідних похідних, амід може походити від карбоксильної групи або аміногрупи молекули ліків з використанням відомих засобів.

2) пептидами, що можуть бути розпізнаними специфічними або неспецифічними протеїназами. Пептид може бути поєднаним з молекулою ліків через амідний зв'язок з аміногрупою або карбоксильною групою молекули ліків з використанням відомих засобів.

3) похідні, що накопичуються на місці дії мембранною селекцією проліків або їх модифікованих форм,

4) будь-якими комбінаціями 1-3.

Поточні дослідження при експериментах на тваринах показали, що пероральне поглинання деяких ліків можна збільшити виготовленням "м'якої" четвертинної солі. Четвертинна сіль означає "м'яку" четвертинну сіль у випадку, коли на відміну від нормальних четвертинних солей, наприклад, $R-N^+(CH_3)_3$, вона може вивільняти активні ліки при гідролізі.

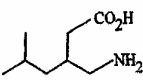
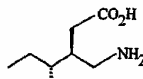
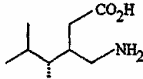
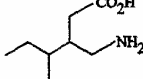
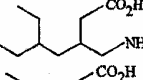
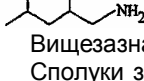
"М'які" четвертинні солі мають корисні фізичні властивості у порівнянні з базовими ліками або їх солями. Розчинність у воді може бути збільшеною у порівнянні з іншими солями, як-то гідрохлорид, але важливіше, що можна посилити поглинання ліків з кишечника. Збільшене поглинання, ймовірно, обумовлене тим, що "м'яка" четвертинна сіль має властивості ПАР та здатна до утворення міцел і не іонізує іоні пари з жовчаними кислотами, тощо, які здатні ефективніше проникати крізь кишковий епітелій. Проліки, після поглинання, швидко гідролізуються з вивільненням активних вихідних ліків.

Деякі сполуки згідно з представленим винаходом можуть бути сольватованими чи ні, включаючи гідрати. Взагалі, сольвати, включаючи гідрати, що еквівалентні несольватованим формам, включено у рамки представленої винаходу.

Сполуки згідно з представленим винаходом включають усі енантіомери та епімери, а також їх прийнятні суміші. Наприклад, сполука з прикладу 1 є сумішшю усіх 4 можливих стереоізомерів. Сполука з прикладу 6 є одним з ізомерів. Конфігурація карбонових центрів кільця циклогексану може бути R або S у сполуках, в яких можна визначити конфігурацію.

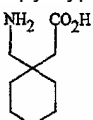
Аналіз на зв'язування радіоліганду здійснювали, використовуючи [3H]габапентин ([3H]GBP) та елемент $\alpha_2\delta$ похідний з тканини мозку свині (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., "The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the 076 Subunit of a Calcium Channel," (Нові антиконвульсійні ліки, габапентин, приєднання до елементу 076 кальцієвого каналу) J. Biol.Chem., 1996;271:5879-5776).

Таблиця 1

Структура	Зв'язування [³ H]габапентину (ІК ₅₀ , нМ) 0,218	Антиконвульсант 1 год.	2 год. 100
			
	1,8	0	0
	0,04	80	100
	0,206	0	20
	у досліді	0	20
	0,092	60	100

Вищезазначена таблиця і показує здатність до прив'язування сполук згідно з винаходом до елементу $\alpha_2\delta$.

Сполуки згідно з винаходом порівнювали з нейронтином (Neurontin®), продажними ліками, що ефективні при лікуванні таких розладів як епілепсія. Нейронтин є 1-(амінометил)-циклогексаноїтовою кислотою структурної формули



Габапентин (Neurontin®) у цьому дослідженні має концентрацію 0,10-0,12мкМ. Тому, сполуки, очікувані згідно з представленим винаходом, виявлятимуть фармакологічні властивості такі або кращі, ніж габапентин. Наприклад, як засіб проти конвульсій, тривожності та болю.

Представлений винахід стосується також терапевтичного використання сполук міметичу як засобу проти нейродегенеративних розладів.

Такими нейродегенеративними розладами є, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантингтона, хвороба Паркінсона та бічний аміотрофічний склероз.

Представлений винахід також охоплює лікування нейродегенеративних розладів при гострих пошкодженнях мозку, що включають, але без обмеження: інсульт, травму голови та асфіксію.

Інсульт стосується захворювання церебральних судин і може також стосуватися церебральних судинних випадків (CVA) та включає гострий тромбоемболічний інсульт. Інсульт включає місцеву та загальну ішемію. Також, включено скороминущі церебральні ішемічні приступи та інші церебральні судинні проблеми, пов'язані з церебральною ішемією. Пацієнт після ендартеректомії сонної артерії, зокрема, або інших цереброваскулярних або васкулярних хірургічних операцій взагалі, або діагностичних васкулярних процедур, включаючи церебральну ангіографію тощо.

Іншими випадками є травма голови, травма спинного хребта, або ураження від загального кисневого голодування, гіпоксії, гіпогліцемії, гіпотензії, а також подібних уражень, що спостерігають при емболії, гіперзрощенні та гіпоксії.

Представлений винахід міг би бути корисним у ряді випадків, наприклад, при шунтуванні серця, випадках внутрішньочерепної геморагії, при перинатальній асфіксії, при зупинці серця та епілептичному стані.

Біль стосується гострого, а також хронічного болю.

Гострий біль є звичайно короточасним та асоційованим з гіперактивністю симпатичної нервової системи. Прикладами є постоперативний біль та алодинія.

Хронічний біль звичайно визначають як біль, що подовжується 3-6 місяців та включає соматогенний біль та психогенний біль. Інший біль є ноцицептивним.

Ще інший біль є викликаним пораненням або інфікуванням периферійних сенсорних нервів і включає, але без обмеження, біль від травми периферійного нерву, інфікування вірусним герпесом, цукрового діабету, каузалгії, відриву нервового сплетіння, нейроми, ампутації кінцівок та васкуліту. Невропатичний біль також викликано ураженням нервів від хронічного алкоголізму, інфікування вірусом імунодефіциту людини, гіпертиреозидизму, уремії, або дефіциту. Невропатичний біль включає, але без обмеження, біль від ураження нервів як-то, наприклад, біль у діабетичних хворих.

Психогенний біль - це біль, що існує без органічної причини, як-то біль унизі спини, атиповий лицьовий біль та хронічний головний біль.

Іншими типами болю є: біль при запаленні, біль при остеоартрозі, невралгія трійчастого нерва, біль при раку, діабетична невропатія, синдром неспокійної ноги, гостра герпетична та постгерпетична невралгія, каузалгія, авульсія брахіального сплетіння, потилична невралгія, подагра, фантомна кінцівка, пологи та інші форми невралгії, невропатичний та ідіопатичний больовий синдром.

Досвідчений лікар здатний визначити прийнятну ситуацію, в якій суб'єкти схильні, наприклад, до інсульту або при його ризику, а також потерпаючі від інсульту, для застосування способом згідно з представленим винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні депресії. Депресія може бути

результатом органічного захворювання, вторинного стосовно стресу, асоційованого з персональною втратою, або ідіопатичного походження. Існує сильна тенденція родинного вияву деяких форм депресії, що свідчить про механістичну основу щонайменше деяких форм депресії. Діагноз депресії первинно ставлять квантифікацією змін у настрої пацієнта. Ці оцінки настрою звичайно виконує лікар або квантифікує нейропсихолог, використовуючи затверджені шкали оцінки, як-то шкала оцінки депресії Гамільтона або шкала психіатричної оцінки Брієфа. Ряд інших шкал розроблено для квантифікації та виміру змін рівня настрою пацієнта з депресією, як-то безсоння, труднощів концентрації, втрати енергійності, відчуття непридатності та комплексу вини. Стандарти для діагнозу депресії, а також усіх психіатричних діагнозів відбирають у Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition), позначеному як довідник DSM-FV-R, опублікованому Американською Психіатричною асоціацією, 1994.

GABA є затримувальним нейротрансмітером з центральною нервовою системою. В загальному контексті інгібування дуже схоже, що GABA-міметики могли б зменшувати чи інгібувати церебральну функцію і могли б тому уповільнювати функцію та погіршення настрою, що призводить до депресії.

Сполуки згідно з представленим винаходом можуть виявляти антиконвульсивну дію побільшенням знов утворюваної GABA у синаптичному вузлі. Якщо габапентин дійсно збільшує рівні GABA або ефективність GABA у синаптичному вузлі, тоді його можна було б класифікувати як GABA-міметик і він міг би зменшувати чи інгібувати церебральну функцію і міг би тому уповільнювати функцію та погіршення настрою, що призводить до депресії.

Факт, що GABA-агоніст або GABA-міметик міг би діяти протилежним шляхом поліпшенням настрою, а тому бути антидепресантом, є новою концепцією, що відрізняється від превалюючого до того погляду стосовно активності GABA.

Сполуки згідно з представленим винаходом можуть також бути корисними при лікуванні тривожності та панічності, як демонструється засобами стандартних фармакологічних способів.

Сполуки згідно з винаходом можуть також бути корисними при лікуванні розладів сну. Розлади сну є порушеннями, що впливають на здатність послаблювати та/або підтримувати сон, що включає спання більше, або що призводить до ненормальної пов'язаної зі сном поведінки. Розлади включають, наприклад, безсоння, пов'язане з ліками безсоння, гіперсомнію, нарколепсію, синдроми задухи у сні та парасомнію. Сполуки згідно з винаходом також корисні при лікуванні артриту.

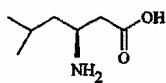
Біологічна активність

Таблиця 2

Приклад	Зв'язування [³ H]GBP (K ₅₀ мкМ)	Анксиолітична активність % активності	Антиконвульсант % захисту	
			1 година	2 години
Прегабалін	0,218	100		100
(3S,4R)3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота	2,2	12	20	20
(3S,4S)3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота	1,7	58	20	0
(3S,4R)3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота	0,022	204	100	100
3-амінометил-5-метилгептанова кислота	0,092	79	60	100
3-амінометил-5-метилоктанова кислота	0,019	не тест.	40	100
3-амінометил-5-метилдеканова кислота	0,150	не тест.		0
3-амінометил-5-метилнонанова кислота	0,178	не тест.	40	80
3-амінометил-5-метилундеканова кислота	0,163	не тест.	не	тест.
(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанова кислота	на тестуванн.	на тестуванн.	80	100
Гідрохлорид (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти	0,012	160	100	100
Гідрохлорид (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонанової кислоти	0,026	125,94	100	100
(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканова кислота	0,0297	105,59	100	100
(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гептанова кислота	на тестуванн.	на тестуванн.	0	0
(3S,5S)-3-амінометил-1-метил-октанова кислота	1,2	15,6	0	20
(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-нонанова кислота	на тестуванн.	на тестуванн.	0	0
3-амінометил-5-метил-6-феніл-гексанова кислота	9,08	не тест.	0	0
3-амінометил-5,7,7-триметил-октанова кислота	>10	не тест.	не	тест
(S)-3-амінометил-5-метил-октанова кислота	0,0126	135,38	100	100
3-амінометил-5,7-диметил-октанова кислота	0,359	не тест.	не	тест.
3-амінометил-6,6,6-трифлуор-5-метил-гексанова кислота	4,69	не тест.	0	0
3-амінометил-5-метил-окт-7-енова кислота	>10	не тест.	0	0

(S)-3-амінометил-6-метокси-5-метил-гексанова кислота	на тестуванн.	на тестуванн.	0	0
3-амінометил-4-ізопропіл-гептанова кислота	0,671	не тест.	не	тест.
3-амінометил-4-ізопропіл-октанова кислота	5,4	не тест.	0	0
3-амінометил-4-ізопропіл-гексанова кислота	0,49	не тест.	0	0
3-амінометил-5-метил-4-феніл-гексанова кислота		не тест.	0	0
(S)-3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанова кислота	0,605	не тест.	не	тест.
3-амінометил-5-циклогексил-гексанова кислота	7,3	не тест.	не	тест.
3-амінометил-5-циклопентил-гексанова кислота	>10			
3-амінометил-5-феніл-гексанова кислота	10,1	не тест.	не	тест.
(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-деканова кислота	на тестуванн.	на тестуванн.	0	20

Сполуки згідно з представленим винаходом корисні як анксиолітики та антиконвульсанти, як показано вище у таблиці 2. Їх порівнювали з прегабаліном, що є ізобутилгамаамінобутиратом або (S)-3-(амінометил)-5-метилгексановою кислотою формули



Матеріал та способи

Індукована карагеном гіпералгезія

Пороги ноцицептивного тиску вимірювали у тесті тиском на лапу щура, використовуючи вимірювач анальгезії (Randall L.O. та Selitto J.J., A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue (Спосіб виміру анагетичної активності на запаленій тканині), Arch.Int Pharmacodyn. 4: 409-419,1957).. Самців щурів Sprague-Dawley (70-90г) привчали до цього приладу перед добою тестування. Тиск на задню лапу кожного щура збільшували поступово. Ноцицептивні пороги визначали як тиск (г), потрібний для відсмикування лапи. Обмеження у 250г було використано для попередження будь-якого пошкодження тканини лапи. У доби тестування 2-3 здійснювали базові виміри перед застосуванням до тварин 100мкл 2% водного карагеніну ін'єкцією у праву задню лапу. Ноцицептивні пороги знов вимірювали через 3 години після ін'єкції карагеніну для встановлення, що тварини виявляють гіпералгезію. Тваринам перорально вводили габапентин (3-300мг, підшкірно), морфін (3мг/кг, підшкірно) або фізрозчин через 3,5 години після карагеніну та вимірювали ноцицептивні пороги через 4, 4,5 та 5 годин після карагеніну.

Гідрохлорид (R)-2-аза-спіро[4,5]декан-4-карбонової кислоти досліджували у вищезазначеній моделі індукованої карагеном гіпералгезії. Сполуку вводили перорально у дозах 30мг/кг та через 1 годину після дози отримували процент максимально можливої дії (MPE) 53%. Через 2 години після дози MPE була тільки 4,6%.

Індукований семікарбазидом тонічний приступ

Тонічний приступ у мишей індукують підшкірним введенням семікарбазиду (750мг/кг). Латентність тривалості тонічності передніх лап занотовували. Будь-яких мишей, що не виявляли конвульсій протягом 2 годин після семікарбазиду вважають захищеними, а максимальний період латентності був 120 хвилин.

Тварини

Самців щурів Hooded Lister (200-250г) отримано від Interfauna (Huntingdon, UK), а male самців TO (20-25г) отримано від Bantin та Kingman (Hull, UK). Обидві види гризунів розподіляли у групи по 6 тварин. Десять звичайних ігунок (Callithrix Jacchus) масою між 280г та 360г, вирощених у Медичній школі університету Манчестера (Манчестер, UK) поселляли парами. Усіх тварин тримали при 12-годинному циклі світло/темрява (світло у 07,00 годин) та при надлишку їжі та води.

Уведення ліків

Ліки вводили інтраперитонально (IP) або підшкірно (SC) за 40 хвилин до дослідження у об'ємі 1мл/кг для щурів та ігунок та 10мл/кг для мишей.

Бокс - світло/темрява для мишей

Пристрій є відкритим зверху боксом довжиною 45см, шириною 27см та висотою 27см, поділений на малі (2/5) та великі (3/5) зони перегородками, що на 20см перевищують стінки (Costall B., et al., "Exploration of mice in a black and white box: validation as a model of anxiety," (Дослідження мишей у темних та світлих боксах: перевірка в якості моделі тривожності) Pharmacol. Biochem. Behav., 1989;32:777-785).

У центрі перегородки є отвір у 7,5×7,5см на рівні підлоги. Мале приміщення пофарбоване чорним, а велике - білим. Біле приміщення освітлене вольфрамовою лампою на 60Вт. Лабораторія освітлена червоним світлом. Кожну мишу тестують розміщенням її у центрі білої зони та дозволом їй досліджувати нове довкілля протягом 5 хвилин. Час перебування в освітленій зоні вимірюють (Kilfoil T., et al., "Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice," (Дія анксиолітичних та анксиогенічних ліків на дослідницьку активність у простій моделі тривожності у мишей), Neuropharmacol, 1989;28:901 -905).

Підійнятий Х-лабіринт для щурів

Стандартний підійнятий Х-лабіринт (Handley S.L., et al., "Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior," (Дія альфа-адреноцеторних агоністів та антагоністів у дослідницькій моделі мотивованої страхом поведінки в лабіринті) Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol., 1984;327:1-5), автоматизували як описано раніше (Field, et al., "Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety," (Автоматизація тестування тривожності з підійнятим Х-лабіринтом), Br. J. Pharmacol., 1991; 102(Suppl.):304P). Тварин поміщають в центрі лицьової сторони одного з відкритих розгалужень Х-

лабіринту. Для визначення анксиолітичної дії проходи та час перебування на кінці половинних секцій відкритих розгалужень вимірюють протягом 5-хвилин (Costall, et al., "Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat", Використання підійнятого плюс-лабіринту для оцінки анксиолітичного потенціалу на щурах), Br. J. Pharmacol. Br. J. Pharmacol., 1989;96(Suppl.):312p).

Дослідження загрозою людини іграшкам

Загальне число положень тіла, що виявляють тварини по відношенню до погрозовального стимулу (людина знаходиться приблизно у 0,5м від клітини іграшок та пильно дивиться в очі іграшки), реєстрували протягом 2-хвилин. Підрахованими положеннями тіла були щілина очей, положення хвоста, мічення запахом клітини/сідала, пілоерекція, відступ та вигинання спини. Кожну тварину піддавали погрозовальному стимулу протягом дня тестування двічі - до та після обробки ліками. Різницю між двома підрахунками аналізують, використовуючи одноканальний варіативний аналіз, а потім t-тест Дуннетта. Усі обробки ліками проведено підшкірно щонайменше через 2 години після першої (контрольної) загрози. Час перед обробкою для кожної сполуки - 40 хвилин.

Дослідження конфлікту у щурів

Щурів привчають тиснути на важіль для отримання їжі у інструментальних камерах. Режим складається з чергування чотирьох 4-хвилинних безкарних періодів при змінному інтервалі 30с, про що сигналізує включення світла у камері, та трьох 3-хвилинних карних періодів при фіксованому співвідношенні 5 (шоком на стопу, що супроводжує подачу їжі), про що сигналізує відключення світла у камері. Ступінь шоку на стопу підбирають для кожного щура для отримання приблизно 80-90% супресії реакції у порівнянні з безкарною реакцією. У добу тренування щури отримували сольовий носій.

Модель антиконвульсійної ефективності на мишах DBA2

Усі операції проводили згідно з довідником NIH для догляду та використання лабораторних тварин за протоколом, прийнятим комітетом Parke-Davis Animal Use Committee. Самців мишей DBA/2 віком 3-4 тижні отримали з лабораторії Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine. Безпосередньо перед антиконвульсійним дослідженням мишей поміщали на дратову сітку у 4кв. дюйми, підвішену на сталевих стрижнях. Квадрат повільно повертали на 180° і спостерігали мишей протягом 30с Будь-яке падіння миші з сітки реєстрували як атактичне (Coughenour L.L., McLean J.R., Parker R.B., A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice, (Новий пристрій для швидкого виміру порушення моторної функції у мишей), Pharm. Biochem. Behav., 1977;6(3):351-3). Мишей поміщали у замкнуту акрилову пластикову камеру (висотою 21см, приблизно 30см діаметром) з височастотним гучномовцем (діаметром 4см) у центрі верхньої кришки. Аудіосигнальний генератор (Protek model B-810) використовували для виробки безперервного синусоїдального тону, що лінійно охоплював частоту між 8кГц та 16кГц кожні 10мс. Середній рівень звукового тиску (SPL) при стимуляції був приблизно 100дБ на підлозі камери. Мишей поміщали у камеру та давали акліматизуватися протягом 1 хвилини. Миші DBA/2 у обробленій носієм групі реагували на звуковий стимул (прикладеного, доки не відбувався розвиток тонічності, або протягом максимум 60с) з характеристичним чергуванням приступів, що складаються зі скаженої біганини, а потім клонічного приступу та пізніше розвитку тонічності, а під кінець затримкою дихання та загибеллю 80% або більше мишей. У оброблених носієм мишей, повне чергування приступів до затримки дихання простягається приблизно 15-20с. Інцидентність усіх фаз приступів у лікованих ліками та оброблених носієм мишей реєстрували та наявність тонічних приступів використовували для розрахунку величини антиконвульсійного ЕД₅₀ пробіт-аналізом (Litchfield J.T., Wilcoxon F. "A simplified method for evaluating dose-effect experiments" (Дослідження спрощеного способу оцінки впливу дози), J Pharmacol., 1949;96:99-113). Мишей використовували тільки раз для тестування при кожній дозі. Групи мишей DBA/2 (n=5-10 на дозу) тестували на індуковані звуком приступи через 2 години (попередньо визначений час максимального впливу) після перорального уведення ліків. Усі ліки у представленому дослідженні розчиняли у дистильованій воді та вводили перорально через шлуночковий зонд у об'ємі 10мл/кг маси тіла. Сполуки, що нерозчинні, суспендували у 1% карбоксиметилцелюлозі. Дози виражали як масу активної складової ліків.

Сполуки згідно з представленим винаходом можуть також бути корисними при лікуванні болю та фобічних розладів (Am. J. Pain Manag., 1995;5:7-9).

Сполуки згідно з представленим винаходом, можна також очікувати, є корисними при лікуванні симптомів маніакальної, гострої або хронічної, верхньосторонньої простої, або поворотної депресії. Вони, можна також очікувати, є корисними при лікуванні та/або попередженні біполярного розладу (Патент США №5510381).

Сполуки згідно з винаходом, можна також очікувати, є корисними при розладах сну. Оцінка така, як описано у Drag Dev Res 1988;14:151-159.

Сполуки згідно з представленим винаходом можна виготовляти та застосовувати у широкому наборі пероральних та парентеральних дозованих форм. Отже, сполуки згідно з представленим винаходом можна використовувати ін'єкціями внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно, інтраудоденально або інтраперитонеально. Також, сполуки згідно з представленим винаходом можна використовувати інгаляцією, наприклад, інтраназально. Крім того, сполуки згідно з представленим винаходом можна використовувати трансдермально. Фахівці повинні розуміти, що наступні дозовані форми можуть включати, як активний компонент, сполуку формули I або відповідну фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули I.

Для виготовлення фармацевтичних композицій зі сполук згідно з представленим винаходом, фармацевтично прийнятні носії можуть бути рідкими чи твердими. Тверді форми препаратів включають порошки, таблетки, пілюлі, капсули, облатки, супозиторії та дисперсивні гранули. Твердий носій може бути одною чи більше речовиною, що може також діяти як розріджувачі, смакові засоби, зв'язуючі, консерванти, засоби дезінтегрування таблеток або капсулюючий матеріал.

У порошках, носій є мілко подрібненою твердою речовиною у суміші з мілко подрібненим активним компонентом.

У таблетках, активний компонент змішано з носієм, що має необхідні властивості для зв'язування у

придатному співвідношенні та спресовано до потрібної форми та розміру.

Порошки та таблетки переважно містять приблизно від 5-10 до 17% активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао тощо. Термін "препарат" стосується композиції активної сполуки з капсулюючим матеріалом як носієм, що забезпечує капсулу, в якій активний компонент з іншими носіями або без них оточений носієм, який таким чином поєднаний з ним. Подібно, включено облатки та коржі. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки та коржі можна використовувати як тверді дозовані форми, що придатні для перорального застосування.

Для виготовлення супозиторієв, низькоплавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку плавлять та гомогенно диспергують в ньому активний компонент перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш далі виливають у форму зручного розміру, дають охолонути та затверднути.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії та емульсії, наприклад, водні або водно-пропіленгліколеві розчини. Для парентеральних ін'єкцій рідкі препарати можна створювати у водно-поліетиленгліколевому розчині.

Водні розчини, що придатні для перорального використання, можна виготовити розчиненням активного компоненту у воді та додаванням придатних барвників, смакових засобів, стабілізаторів та загусників, за потребою.

Водні суспензії, що придатні для перорального використання можна виготовити диспергуванням мілко подрібненого активного компоненту у воді з в'язким матеріалом, як-то природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза та інші добре відомі суспендувальні засоби.

Також включеними є тверді форми препаратів, які безпосередньо перед використанням перетворюють у рідкі форми препаратів для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії та емульсії. Ці препарати можуть на додаток до активного компоненту містити барвники, смакові засоби, стабілізатори, буфери, штучні та природні замінники цукру, диспергатори, загусники, солюбілізатори тощо.

Фармацевтичний препарат переважно створюють як разову дозовану форму. У такій формі препарат ділять на разові дози, що містять прийнятну кількість активного компоненту. Разова дозована форма може бути упакованим препаратом, упаковка містить дискретну кількість препарату, як-то упаковані у склянки або ампули таблетки, капсули та порошки. Також, разова дозована форма може бути капсулами, таблеткою, облаткою, або коржем, або може бути прийнятним набором будь-чого з них в упакованій формі.

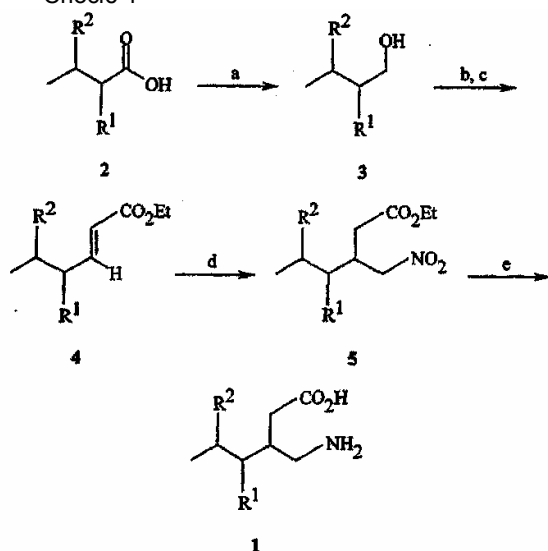
Кількість активного компоненту у разовій дозі препарату може бути 0,1мг - 1г згідно з конкретним застосуванням та потужністю активного компоненту. При медичному використанні ліків їх можна застосовувати тричі на добу, як наприклад, капсули по 100 або 300мг. Композиція може, якщо потрібно, також містити інші сумісні терапевтичні засоби.

При терапевтичному використанні, сполуки, використані у фармацевтичному способі згідно з винаходом застосовують у початковій дозі приблизно 0,01-100мг/кг на добу. Добова доза, що знаходиться в межах приблизно 0,01мг-100мг/кг, є кращою. Дози, однак, можна варіювати залежно від потреб пацієнта, суворості лікуемого стану та застосовуваної сполуки. Визначення підхожих доз у конкретній ситуації знайоме фахівцям. Взагалі, лікування починають з менших доз, які менші за оптимальну дозу сполуки. Після цього доза зростає на невеликі частки упритул до досягнення оптимальної дії. Для зручності загальна добова доза може бути поділеною та застосовуватися порціями протягом доби, якщо потрібно.

Наступні приклади ілюструють представлений винахід без обмеження його рамок.

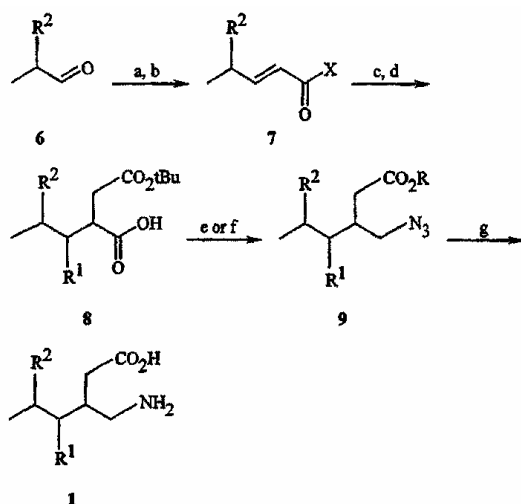
Загальні схеми синтезу

Спосіб 1



- a) LiAlH_4 ;
- b) дихромат піридинію;
- c) триетилфосфоноацетат, NaH ;
- d) Нітрометан DBU;
- e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl ; iii іонообмінна хроматографія.

Спосіб 2



X = OEt або хіральний оксазолідиновий допоміжник.

a) Триетилфосфоацетат, NaH;

b) i. NaOH, ii. півалоїл хлорид, Et₃N, XH;

c) R¹MgBr, CuBr₂ DMS;

d) NaHMDS, Br CH₂CO₂tBu;

e) R=tBu i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. TsCl, Et₃N, iv. NaN₃, ДМСО;

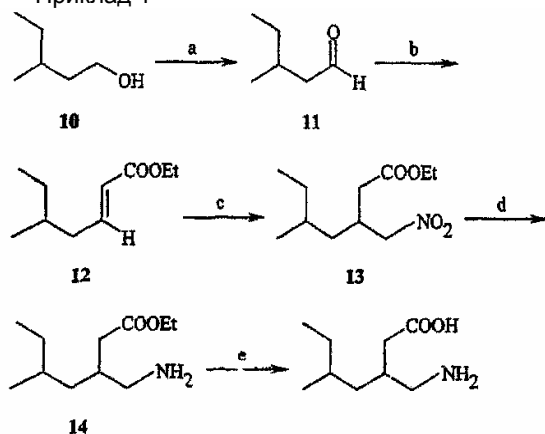
f) R=Et i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. PTSA, ТГФ; iv. HBr EtOH, v. NaN₃ ДМСО;

g) i. H₂Pd/C; ii. HCl, iii. іонообмінна хроматографія.

Конкретні Приклади

Синтез з прикладу 1; 3-амінометил-5-метилгептанова кислота

Приклад 1



a) PDC, CH₂Cl₂;

b) NaH, триетилфосфоацетат;

c) DBU, CH₃NO₂;

d) H₂, 10% Pd/C;

e) 6 N HCl, кипіння під зворотним холодильником, іонообмінна смола (Dowex 50WX8, сильнокислотна).

3-метил-1-пентаналь 11

До перемішуваної суспензії дихромату піридинію (112,17г, 298,1ммоль) у 500мл дихлорметану додавали 3-метил-1-пентанол 10 (15г, 146,79ммоль). Після перемішування протягом 2,5 годин, додавали 400мл ефіру та перемішування продовжували ще 5 хвилин. Фільтрат з суміші концентрували до невеликого об'єму та переносили у колонку з Florisil. Сполук елюювали петролейним ефіром та далі хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи 10% ефіром у петролейному ефірі, отримавши 11 (6,5г, 44%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 9,72, (d, -CHO), 2,38 (dd, 1H, -CH₂CHO), 2,19 (dd, 1H, -CH₂CHO), 1,95 (m, 1H, C₂H₅(CH₃)CHCH₂-), 1,4-1,0 (m), 0,9-0,8 (m).

Етил 5-метил-2-гептеноат 12

Гідрид натрію (60% дисперсія, 2,4г, 65ммоль) промивали гексаном та суспендували у диметоксітані 60мл. Охолоджуючи на бані вода/лід повільно додавали триетилфосфоацетат протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин at 0°C та розчин 3-метил-1-пентаналь 11 (6,5г, 65ммоль) у диметоксітані 20мл додавали. Після кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, її концентрували, додавали воду та гексан, органічну фазу відділяли та водну частину відкидали. Розчин промивали двічі розсолем та сушили сульфатом магнію. Розчинник випарювали, одержавши 12 (6,75г, 61%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 6,89 (m, 1H, -CH₂CH CHCOOEt), 5,77 (d, 1H, -CH₂CH:CHCOOEt), 4,16 (q, 2H, -COOCH₂CH₃), 2,15 та 1,98 (1H кожн. та мультиплет, -CH₂CH:CHCOOEt), 1,48 (m, 1H, C₂H₅(CH₃)CHCH₂), 1,30-1,10 (m) та 0,83.

Етил 5-метил-3-нітрометилгептаноат 13

Етил 5-метил-2-гептаноат 12 (6,75г, 39,70ммоль), DBU (6,0г, 39,7ммоль), нітродетан (21,97г, 359,9ммоль)

у 80мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували до масла. Розчин масла у ефірі промивали 1 Н HCl, розсолом та сушили і випарювали, одержавши світле масло, яке хроматографували на силікагелі, елюючи від 5% до 10% ефіром у петролейному ефірі, одержавши 13 (3,6г, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,49-4,39 (m), 4,12-4,07 (m), 3,61 (m), 2,36 (m), 1,36-1,18 (m), 0,86-0,79.

3-амінометил-5-метилгептанова кислота (Приклад 1)

Етил 5-метил-3-нітрометилгептаноат 13 (3,6г) гідрували у етанолі у присутності 20% Pd/C та випарювали, одержавши 14. Додавали 30мл 6 Н гідрохлоридної кислоти та гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску та залишок азеотропно переганяли з толуолом. Водний розчин залишку переносили на іонообмінну смолу Dowex 50WX 8-100, промиту до HPLC pH водою для ВЕРХ. Колонку елювали водою для ВЕРХ до нейтрального pH, а потім 0,5 Н розчином NH_4OH , одержавши фракції з вмістом 3-амінометил-5-метилгептанової кислоти. Фракції об'єднували та хроматографували на колонці C_{18} . Сполуку елювали 40% водою у метанолі та кристалізували з метанолу-ефіру, одержавши сполуку прикладу 1, 630мг.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2,83 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (1H, bs), 1,38 (1H, t), 1,3-1,15 (m, 2H), 1,14-0,95 (m, 2H). 0,80 (m, 2CH_3).

МС знайдено молекулярний іон при (M+H) 174 та інші іони при 156, 139 та 102. аналіз: розраховано: для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 62,39; H 11,05; N 8,08. Знайдено C, 62,00; H, 10,83; N, 7,98.

Подібним способом можна виготовити приклади таких сполук.

3-амінометил-5-метил-гептанову кислоту;

3-амінометил-5-метил-октанову кислоту;

3-амінометил-5-метил-нонанову кислоту;

3-амінометил-5-метил-деканову кислоту;

3-амінометил-5-метил-ундеканову кислоту;

3-амінометил-5-метил-додеканову кислоту;

3-амінометил-5-метил-тридеканову кислоту;

3-амінометил-5-циклопропіл-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-циклобутил-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-циклопентил-гексанову кислоту;

3-амінометил-6-циклогексил-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-трифлуорметил-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-феніл-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-(2-хлорфеніл)-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-(3-хлорфеніл)-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-(4-хлорфеніл)-гексанову кислоту;

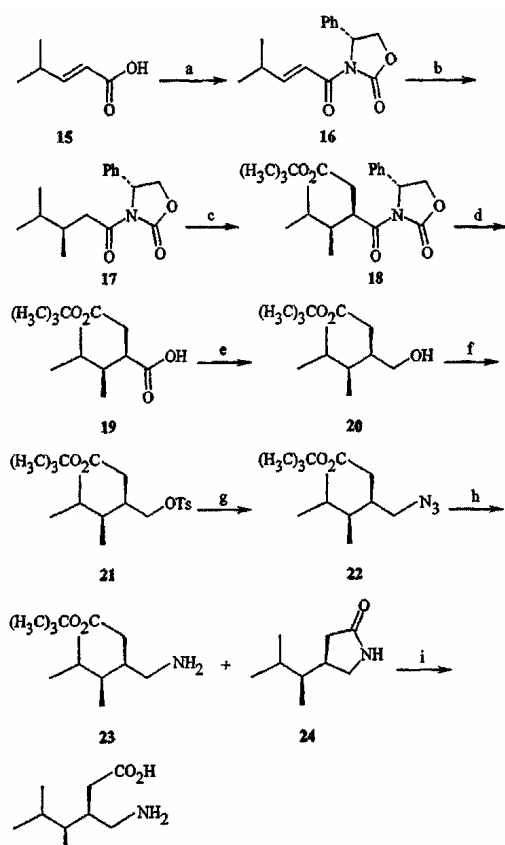
3-амінометил-5-(2-метоксифеніл)-гексанову кислоту;

3-амінометил-5-(3-метоксифеніл)-гексанову кислоту;

3-аміноіетил-5-(4-метоксифеніл)-гексанову кислоту; та

3-амінометил-5-(фенілметил)-гексанову кислоту.

Синтез з прикладу 2: (3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота



Приклад 2

Реагенти та умови:

- a) (R)-(-)-4-феніл-2-оксазолідинон, $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, Et_3N , Lid, ТГФ, -20 до 23°C;
- b) MeMgCl , CuBrSMe_2 , ТГФ, -35°C;
- c) NaHMDS , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, ТГФ, -78°C- -40°C;
- d) LiOH , H_2O_2 , ТГФ, H_2O , 25°C;
- e) BH_3SMe_2 , ТГФ, 0-25°C;
- f) $n\text{TsCl}$, піридин, 25°C;
- g) NaN_3 , ДМСО, 60°C;
- h) нікель Ренея, MeOH , H_2 ; i) 3М HCl , кипіння під зворотним холодильником, іонообмінна смола (Dowex 50WX8, сильнокислотна).

[R-(E)]3-(4-метил-пент-2-еноїл)-4-феніл-оксазолідин-2-он 16

Триметилацетилхлорид (7,8г, 0,065моль) додавали до кислоти 14 (6,9г, 0,06моль) та триетиламіну (18г, 0,187моль) у ТГФ (200мл) при -20°C. Через 1 годину додавали хлорид літію (2,35г, 0,55моль) та (R)-(-)-4-феніл-2-оксазолідинон (8,15г, 0,05моль) і густу суспензію нагрівали до кімнатної температури. Через 20 годин суспензію фільтрували та фільтрат концентрували. Утворену тверду речовину перекристалізовували з гексану/етилацетату (5:1), одержавши оксазолідинон 16 як білу тверду речовину (8,83г, 68%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H, $J=15,4$ та 1,2Гц), 7,02 (dd, 1H, $J=15,4$ та 6,8Гц), 5,45 (dd, 1H, $J=8,8$ та 3,9Гц), 4,68 (t, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,22 (dd, 1H, $J=8,8$ та 3,9Гц), 2,50 (m, 1H), 1,04 (d, 1H, $J=1,4$ Гц), 1,02 (d, 1H, $J=1,4$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 260 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

(3R,3R*)3-(3,4-диметил-пентаноїл)-4-феніл-оксазолідин-2-он 17

До диметилсульфідного комплексу бромиду купруму(I) у ТГФ (45мл) при -20°C додавали хлорид метилмагнію (як 3М розчин у ТГФ). Через 20 хвилин краплями протягом 10 хвилин додавали оксазолідинон 16 (3,69г, 0,014моль) у ТГФ (20мл). Через 2,5 години реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Два утворені шари розділяли та водну фазу екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували, отримавши оксазолідинон 17 як білу тверду речовину (3,39г, 88%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H, $J=8,8$ та 3,7Гц), 4,63 (t, 1H, $J=8,8$ Гц), 4,21 (dd, 1H, $J=8,8$ та 3,7Гц), 2,85 (dd, 1H, $J=16,1$ та 5,6Гц), 2,8 (dd, 1H, $J=16,1$ та 8,5Гц), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,83 (d, 3H, $J=6,8$ Гц), 0,78 (d, 3H, $J=6,8$ Гц), 0,75 (d, 3H, $J=6,8$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 276 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

Трет-бутиловий естер [3R-(3R*(R*),4S*)]-4,5-диметил-3-(2-оксо-4-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-гексанової кислоти 18

Біс(триметилсиліл)амід натрію (14,4мл, 0,014моль 1М розчин у ТГФ) додавали до розчину оксазолідинону 17 (3,37г, 0,012моль) у ТГФ (35мл) при -78°C. Через 35 хвилин додавали трет-бутилбромацетат (3,5г, 0,018моль) та розчин негайно нагрівали до -40°C. Через 3 години реакцію гасили додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Два утворені шари розділяли та водну фазу екстрагували ефіром. Об'єднані

органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (9:1-5:1 гексан/етилацетат градієнт) дала естер 18 (3,81г, 82%) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 5,37 (dd, 1H, $J=8,4$ та 3-1Гц), 4,67 (t, 1H, $J=8,7$ Гц), 4,41 (dt, 1H, $J=12,0$ та 3,5Гц), 4,25 (dd, 1H, $J=8,68$ та 3,1Гц), 2,65 (dd, 1H, $J=16,9$ та 12,0Гц), 2,25 (dd, 1H, $J=16,9$ та 3,5Гц), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (d, 1H, $J=6,5$ Гц), 0,93 (d, 1H, $J=6,7$ Гц), 0,80 (d, 1H, $J=7,0$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 429 [$\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 388 [$\text{M}-\text{H}$, 20%].

4-трет-бутиловий естер (3R,4S)-2-(1,2-диметил-пропіл)-янтарної кислоти 19

До оксазолідинону 18 (3,62г, 9,3ммоль) у ТГФ (54мл)/воді (15мл) додавали попередньо змішаний розчин гідроксиду літію (20мл 0,8М водного розчину, 0,016моль/ H_2O_2 (5,76мл 30% водного розчину). Через години розчин розбавляли водою та натрію дисульфід додавали (-10г). Після перемішування протягом ще 0,5 години, два шари розділяли та водну фазу екстрагували ефіром. Водну фазу далі робили кислотою (рН 2) 1М гідрохлоридною кислотою та екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували, Флеш-хроматографія (5:1 гексан/етилацетат) дала кислоту 19 (2,1г, 95%) як безбарвне масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,0 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, $J=16,6$ та 11,2Гц), 2,27 (dd, 1H, $J=16,6$ та 3,4Гц), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (d, 1H, $J=6,8$ Гц), 0,90 (d, 1H, $J=6,6$ Гц), 0,83 (d, 1H, $J=6,8$ Гц). МС, m/z (відносна інтенсивність): 243 [$\text{M}-\text{H}$, 100%].

Трет-бутиловий естер (3R,4S)-3-гідроксиметил-4,5-диметил-гексанової кислоти 20

Комплекс борану з метилсульфідом (16мл, 0,032моль 2М розчину у ТГФ) додавали до перемішаного розчину кислоти 19 (1,96г, 8ммоль) у ТГФ (20мл) при 0°C. Через 20 годин додавали метанол, доки не припинялося виділення газу, та розчин концентрували. Флеш-хроматографія (5:1 гексан/етилацетат градієнт) дала спирт 20 (1,29г, 70%) як безбарвне масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,62 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 0,93 (d, 1H, $J=6,8$ Гц), 0,86 (d, 1H, $J=6,8$ Гц), 0,77 (d, 1H, $J=6,9$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 175 [$\text{M}-\text{tBu}$, 100%].

Трет-бутиловий естер (3R,4S)-4,5-диметил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-гексанової кислоти 21

п-толуолсульфоніл хлорид (847мг, 4,4ммоль) додавали до перемішаного розчину спирту 6 (850мг, 3,7ммоль), DMAP (10мг, 0,08ммоль) та триетиламіну (1,23мл, 8,88ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) при 0°C та розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 15 годин розчин промивали 1 Н гідрохлоридною кислотою, потім розсолем. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (100-92% градієнт гексан/етилацетат) дала тозилат 7 (1,22г, 86%) як густу смолу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H, $J=8,2$ Гц), 7,25 (d, 2H, $J=8,2$ Гц), 3,92 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,27 (m, 1H), 0,78 (d, 1H, $J=6,6$ Гц), 0,73 (d, 1H, $J=6,6$ Гц), 0,63 (d, 1H, $J=7,1$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%]. Трет-бутиловий естер (3R,4S)-3-азидометил-4,5-диметил-гексанової кислоти 22

Розчин тозилату 21 (1,19г, 3,1ммоль) та азиду натрію (402мг, 6,2ммоль) у ДМСО (15мл) нагрівали до 60°C протягом 2,5 годин. Додавали воду (100мл) та розчин екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (9:1 гексан/етилацетат) дала азид 22 (628мг, 80%) як безбарвне масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) 63,4 (dd, 1H, $J=12,21$ та 6,11Гц), 3,3 (dd, 1H, $J=21,11$ та 6,59Гц), 2,30 (dd, W, $J=15,14$ та 3,66Гц), 2,25 (m, 1H), 2,05(dd, 1H, $J=15,14$ та 9,04Гц), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 0,95 (d, 1H, $J=6,59$ Гц), 0,90 (d, 1H, $J=6,83$ Гц), 0,80 (d, 1H, $J=7,08$ Гц).

МС (m/z):(відносна інтенсивність): 228 [$\text{M}-\text{N}_2$, 35%], 172 [$\text{M}-\text{Ns}-\text{tBu}$, 100%].

Трет-бутиловий естер (3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти 23 та [4R-[4R*(S*)]]-4-(1,2-диметил-пропіл)-піролідін-2-он 24

Азид 8 (640мг, 2,5ммоль) та нікель Ренея (1г) у метанолі (50мл) струшували в атмосфері водню протягом 4 годин. Розчин фільтрували та фільтрат концентрували, одержавши суміш аміну 23 та лактаму 24, що використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

(3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота (Приклад 2)

Розчин аміну 23 та лактаму 24 (500мг) у 3М гідрохлоридній кислоті гріли під зворотним холодильником протягом 9 годин, далі перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчин концентрували та утворену тверду речовину піддавали наступній очистці, що включала іонообмінну хроматографію (Dowex 50WX8, сильноокислотна), утворення оксалату, а далі очистку іонообмінною хроматографією (Dowex 50WX8, сильноокислотна), одержавши сполуку прикладу 2 (343мг) як білу тверду речовину.

^1H ЯМР (D_2O) 6 2,87 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, $J=15,4$ та 3,4Гц), 2,12 (m, 1H), 1,93 (dd, 1H, $J=15,4$ та 9,5Гц), 1,38 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,77(d, 1H, $J=6,6$ Гц), 0,74 (d, 1H, $J=6,6$ Гц), 0,70 (d, 1H, $J=6,8$ Гц).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 174 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

Таким чином можна виготовити приклади таких сполук:

3-амінометил-4,5-диметил-гексанову кислоту;

(3R,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанову кислоту MP;

(3S,4S)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанову кислоту;

(3R,4R)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанову кислоту MP;

3-амінометил-4-ізопропіл-гексанову кислоту;

3-амінометил-4-ізопропіл-гептанову кислоту;

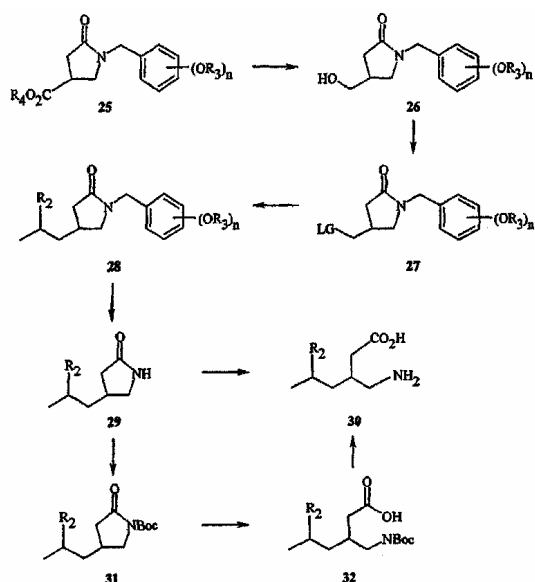
3-амінометил-4-ізопропіл-октанову кислоту;

3-амінометил-4-ізопропіл-нонанову кислоту;

3-амінометил-4-ізопропіл-деканову кислоту; та

3-амінометил-4-феніл-5-метил-гексанову кислоту.

Спосіб 3



де
 R_3 - Оме чи Н,
 R_3 - Ме чи Et,
 $n=0-2$.

Сполуку структури 30 можна виготовити зі сполуки структури 29 обробкою водною кислотою як-то гідрохлоридна кислота тощо, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння. Як альтернативу, сполуку структури 30 можна виготовити зі сполуки структури 32 обробкою трифлуороцтовою кислотою у розчиннику, як-то CH_2Cl_2 або етилацетат тощо. Сполуку 32 можна виготовити опосередкованим основою гідролізом Вос-протектованого лактаму, як-то сполука 31, яку саму можна виготовити зі сполуки структури 29 обробкою ди-трет-бутилдикарбонатом у розчиннику, як-то ТГФ тощо. Обробка Вос-лактаму 31 водним розчином гідроксиду натрію, наприклад, може дати кислоту 32.

Сполуку структури 29 можна виготовити зі сполуки структури 28 ($n=0$) обробкою металічним натрієм або літієм у аміаку. Переважно реакцію проводять з металічним натрієм у аміаку. Альтернативно, сполуку структури 29 можна виготовити зі сполуки структури 28 ($n=1$ або 2) обробкою нітратом церію-амонію у суміші ацетонітрилу та води. Інші відомі з літератури способи видалення заміщеного алкоксибензили з нітрогену описано у Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 2 ed, 1991, і їх можна використовувати.

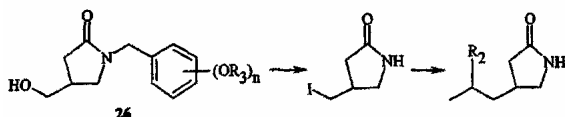
Сполуку структури 28 можна виготовити зі сполуки структури 27 (де LG - придатна відщеплювана група, як-то галогенна або алкілсульфонатна, переважно йодидна, яку можна використовувати) відомими в рівні техніки реакціями утворення карбон-карбонового зв'язку. У літературі наведено кілька способів сполучення органічних галогенідів або оргоалкілсульфонатів металоорганічними реагентами у присутності солей різних металів як резюмовано у *Comprehensive Organic Synthesis*, т. 3: 413, і їх можна використовувати. Наприклад, сполуку структури 28 можна виготовити зі сполуки структури 27 (де LG - йодид) обробкою придатним допоміжним галогенідом (хлоридом або йодидом) у присутності металічного магнію, йоду та комплексу броміду купруму з диметилсульфідом у розчиннику, як-то тетрагідрофуран тощо. Альтернативно можна використовувати спосіб El Marini, *Synthesis*, 1992:1104. Тому, сполуку структури 28 можна виготовити зі сполуки структури 27 (де LG - йодид) обробкою придатним метил-заміщеним допоміжним галогенідом як-то йодид у присутності магнію, йоду та тетрахлоркупрату літію у розчиннику, як-то тетрагідрофуран тощо.

Сполука структури 27 включає придатну відщеплювану групу, яка могла б піддаватися нуклеофільному заміщенню придатним нуклеофілом. Приклади таких відщеплюваних груп включають галогеніди, як-то хлорид, бромід, або йодид та сульфонові естери, як-то мезилат, тозилат, трифлат, нозилат тощо. Сполуку структури 27 (де LG = йодид) можна виготовити зі сполуки структури 26 обробкою йодом, трифенілфосфіном та імідазолом у розчиннику, як-то толуол тощо.

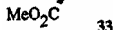
Сполуку структури 26 можна виготовити зі сполуки структури 25 обробкою борогідридом металу, як-то борогідридом натрію у розчиннику, як-то тетрагідрофуран або ДМЕ тощо.

Сполуку 25 можна виготовити способом, подібним способу Zoretic et al, *J. Org. Chem.*, 1980;45:810-814 чи Nielsen et al, *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77, використовуючи прийнятний бензиламін, як-то без обмеження, бензиламін, 4-метоксибензиламін або 2,4-диметоксибензиламін.

Альтернативно, сполуку структури 26 можна обробити металічним натрієм та аміаком, одержавши 4-гідроксиметил-піролідінон, що можна йодувати, отримуючи 4-йодметил-піролідінон. 4-йодметил-піролідінон можна далі сполучати з металоорганічними реагентами згідно вищезазначеними способами без протектування лактамного нітрогену як нижченаведено.



Аналогічно вищезазначеним способам лактам структури 33 (дивися Nielsen et. al., *J. Med. Chem.*, 1990;33:71-77 для загального способу виготовлення) можна використовувати, створюючи фіксовану стереобудову на С3 кінцевої амінокислоти.

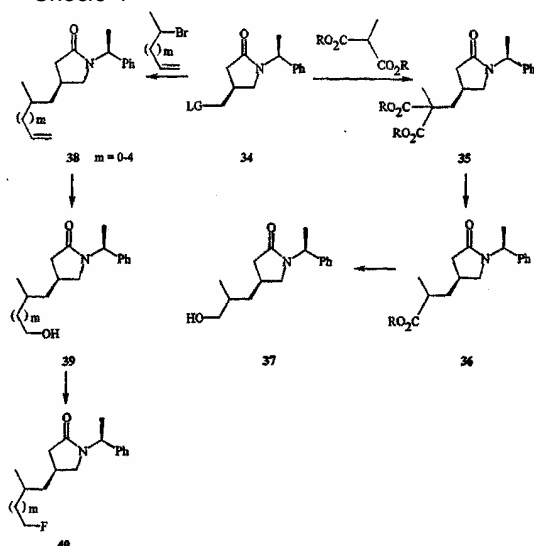


3-амінометил-5-метил-6-феніл-гексанову кисло

[illegible]

3-амінометил-8-циклогексил-5-метил-октанову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-гептанову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-октаноєнову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-нонанову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-деканову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-ундеканоєнову кислоту;
 3-амінометил-5,7-диметил-октаноєнову кислоту;
 3-амінометил-5,8-диметил-нонанову кислоту;
 3-амінометил-5,9-диметил-деканову кислоту;
 3-амінометил-5,6-диметил-гептанову кислоту;
 3-амінометил-5,6,6-триметил-гептанову кислоту;
 3-амінометил-5-циклопропіл-гексанову кислоту;
 3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанову кислоту;
 3-амінометил-7-флуор-5-метил-гептанову кислоту;
 3-амінометил-8-флуор-5-метил-октаноєнову кислоту;
 3-амінометил-7,7,7-трифлуор-5-метил-гептанову кислоту;
 3-амінометил-8,8,8-трифлуор-5-метил-октанову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-гепт-6-єнову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-окт-7-єнову кислоту;
 3-амінометил-5-метил-нон-8-єнову кислоту;
 (E)-3-амінометил-5-метил-окт-6-єнову кислоту;
 (Z)-3-амінометил-5-метил-окт-6-єнову кислоту;
 (E)-3-амінометил-5-метил-нон-6-єнову кислоту;
 (Z)-3-амінометил-5-метил-нон-6-єнову кислоту;
 (E)-3-амінометил-5-метил-нон-7-єнову кислоту;
 (Z)-3-амінометил-5-метил-нон-7-єнову кислоту;
 (E)-3-амінометил-5-метил-дец-7-єнову кислоту; та
 (Z)-3-амінометил-5-метил-дец-7-єнову кислоту.

Спосіб 4



Сполуку структури 40 можна виготовити зі сполуки структури 39 обробкою трифлуоридом діетиламіносильфуру у розчиннику, як-то метилєнхлорид при температурі між -78°C та кімнатною температурою. Інші способи флуорування спиртів відомі, а сполучення можна здійснювати як показано Wilkinson, Chem. Rev. 1992;92:505-519. Сполуки структури 40 можна перетворити у потрібну γ -амінокислоту описано у способі 3 вище.

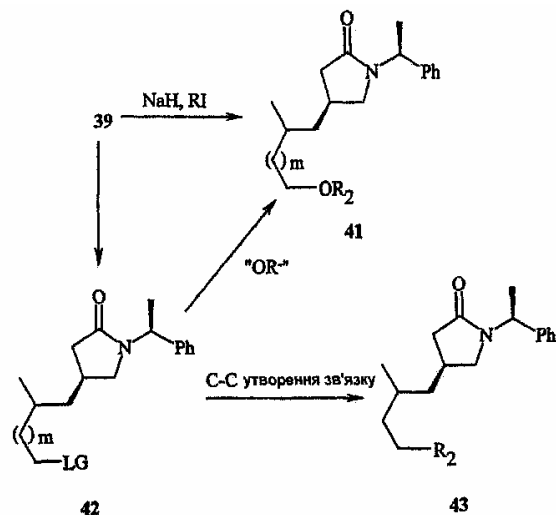
Сполуку структури 39 можна виготовити зі сполуки структури 38 обробкою тетроксидом осмію та періодатом натрію у розчиннику, як-то ТГФ та вода, і відновленням утвореного інтермєдїату борогїдридом натрію у розчиннику, як-то єтанол.

Сполуки структур 38 та 34 можна виготовити зі сполуки структури 33 згідно зі способом 3.

Альтернативний спосіб синтезу спирту 39 ($n=0$) включає обробку сполуки структури 36 борогїдридом металу, як-то борогїдридом натрію у розчиннику, як-то тетрагїдрофуран або ДМЕ тощо, одержавши сполуку структури 37, флуорування якої можна здійснити аналогічно виготовленню сполуки структури 40. Сполуку структури 36 можна виготовити зі сполуки структури 35 обробкою хлоридом натрію або літію у водному ДМСО при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння. Переважно реакцію проводять, використовуючи хлорид натрію у водному ДМСО під зворотним холодильником. Сполуку структури 35 можна виготовити зі сполуки структури 34 обробкою придатного дієстеру метилмалонової кислоти, як-то диметилметилмалонат тощо, гїдридом натрію у розчиннику, як-то ДМСО або ТГФ тощо. Переважно реакцію проводять додаванням NaH до розчину диметилметилмалонату у ДМСО, а потім додаванням лактаму 34 (де LG є переважно йодидом, або як визначено у способі 3), попередньо розчиненого у ДМСО.

Сполуки 39 та 37 можна перетворити у вільні амінокислоти створюючи гїдроксил описаними вище способами.

Сполуки, що можна так виготовити, включають:
 (3S)-3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-флуор-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-8-флуор-5-метил-октанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-9-флуор-5-метил-нонанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-гідрокси-5-метил-гептанову кислоту; та
 (3S)-3-амінометил-6-гідрокси-5-метил-гексанову кислоту.
 Спосіб 5

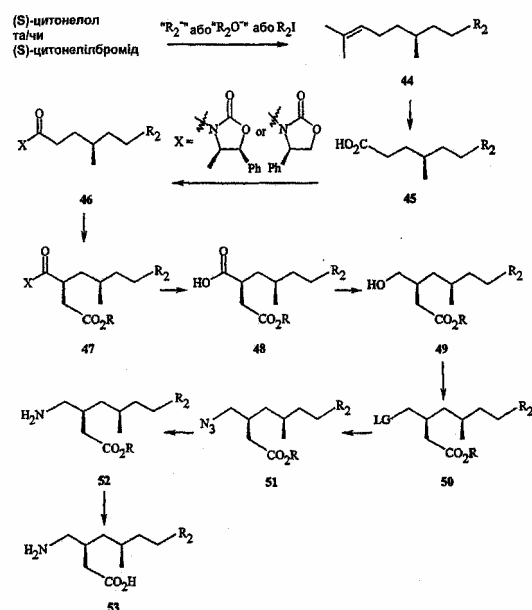


Сполуку структури 41 можна виготовити зі сполуки структури 39 обробкою придатним алкілйодидом (або алкілсульфонатом), як-то метилйодид тощо, та основою, як-то н-бутиллітій або гідрид натрію тощо, у розчиннику, як-то ДМСО або ТГФ тощо.

Переважаючою реакцією проводять додаванням NaH до розчину спирту у ДМСО, а потім додаванням алкілйодиду та нагріванням реакційної суміші при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння. Перетворення сполук структури 41 у γ -амінокислоти описано вище.

Альтернативно, сполуки структури 41 могли б походити зі сполук структури 42 (де LG = йодид, бромід або естер сульфенової кислот, як показано у способі 3) обробкою прийнятного алкоксаніону у розчиннику, як-то ДМСО або ТГФ тощо. Сполуку структури 42 також могла б слугувати основою для способів утворення карбон-карбонного зв'язку як показано у способі 3.

Сполуки, що можна так виготовити, включають:
 (3S)-3-амінометил-7-гідрокси-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-метокси-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-етокси-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-пропокси-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-флуорметокси-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(2-флуор-етокси)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(3,3,3-трифлуор-пропокси)-гептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-гідрокси-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-метокси-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-етокси-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-пропокси-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-флуорметокси-5-метил-гексанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(2-флуор-етокси)-5-метил-гексанову кислоту; та
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(3,3,3-трифлуор-пропокси)-гексанову кислоту.
 Спосіб 6



Сполуки структури 53 можна виготовити зі сполуки структури 45 як показано вище та загальними способами, що описано у Hoekstra et. al., Organic Process Research and Development, 1997; 1:26-38.

Сполуки структури 45 можна виготовити зі сполук структури 44 обробкою розчином триоксиду хрому у воді/сульфатній кислоті. Альтернативні способи відщеплювання олефіну у 44 можна використовувати як деталізовано у Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS моногр. 186, ACS 1990:77.

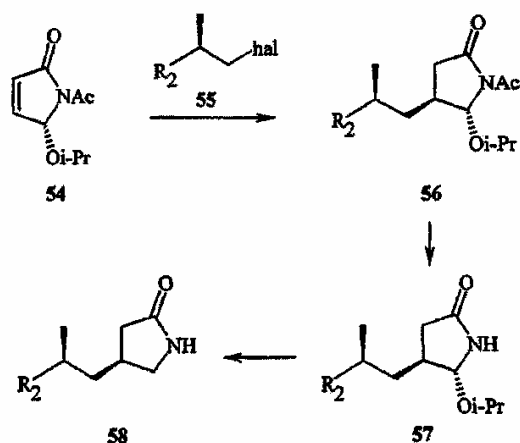
Сполуки структури 44 (де R_2 = алкіл, розгалужений алкіл, циклоалкіл, алкіл-циклоалкіл) можна виготовити з (S)-цитронелілброміду відомими в рівні техніки реакціями утворення карбон-карбонового зв'язку та як описано у способі 3. Заміщення галогеніду у (S)-цитронелілброміді алкоксіаніонами можна використовувати також для отримання сполуки структури 44, де R = алкоксильні або феноксильні етери (та прийнятні заміщення їх згідно з формулою 1). Альтернативно, (S)-цитронелол можна використовувати для отримання сполуки структури 44 обробкою (S)-цитронелолу основою, як-то гідрид натрію та обробкою утвореного алкоксиду прийнятим алкілгалогенідом, отримуючи етери. У іншому способі (S)-цитронелілбромід (або прийнятний сульфоновий естер, як-то, але без обмеження, (S)-3,7-диметил-окт-6-еніловий естер метансульфонові кислоти) можна відновити прийнятим борогідридом металу або похідним гідриду алюмінію, як-то алюмогідрид літію, отримуючи (R)-2,6-диметил-окт-2-ен.

Фахівці повинні розуміти, що раціональний вибір R- чи S-цитронелолу або R- чи S-цитронелілброміду збільшить вихід потрібного ізомеру на C5 кінцевої амінокислоти. Сполуки, що можна так виготовити, включають:

- (3S,5S)-3-амінометил-7-метокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-етокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-пропокси-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-ізопропокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-трет-бутокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-флуорметокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(2-флуор-етокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(3,3,3-трифлуор-пропокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-бензилокси-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-фенокси-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(4-хлор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(3-хлор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(2-хлор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(4-флуор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(3-флуор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(2-флуор-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(4-метокси-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(3-метокси-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-7-(2-метокси-фенокси)-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(4-трифлуорметил-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(3-трифлуорметил-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(2-трифлуорметил-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(4-нітро-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(3-нітро-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-7-(2-нітро-фенокси)-гептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-амінометил-7-циклопропіл-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-амінометил-7-циклобутил-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-амінометил-7-циклопентил-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-амінометил-7-циклогексил-5-метил-гептанову кислоту;
- (3S,5R)-3-амінометил-8-циклопропіл-5-метил-октанову кислоту;

(3S,5R)-3-амінометил-8-циклобутил-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-8-циклопентил-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-8-циклогексил-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-ундеканову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5,9-диметил-деканову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5,8-диметил-нонанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-7-флуор-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-8-флуор-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-8,8,8-трифлуор-5-метил-октанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-7-феніл-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(4-хлор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(3-хлор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(2-хлор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(4-метокси-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(3-метокси-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(2-метокси-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(4-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(3-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(2-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5,10-диметил-ундеканову кислоту.

Спосіб 7



Сполуку структури 58 можна виготовити зі сполуки структури 57 обробкою діетиловим етером трифлуориду бору та триетилсиланом у розчиннику, як-то дихлорметан. Альтернативний спосіб описано у Meyers, J. Org.Chem., 1993;58:36-42, можна використовувати обробку сполуки структури 57 ціаноборогідридом натрію у розчиннику, як-то ТГФ/метанол з 3% HCl у метанолі.

Сполуку структури 57 можна виготовити зі сполуки структури 56 обробкою диметиламіном у розчиннику, як-то диметилформамід тощо, згідно зі способом Koot, Tetrahedron Lett, 1992;33:7969-7972.

Сполуку структури 56 можна виготовити зі сполуки структури 54 обробкою придатного початкового галогеніду 55 (йодид, бромід, або хлорид) в стандартних умовах трансметалізації з tBuLi та обробкою утвореного металоорганічного реагенту придатною сіллю купруму, як-то без обмеження, бромід купруму або йодид купруму. Утворений органічний купрат додають до лактаму (дивися Koot et al, J. Org. Chem., 1992;57:1059-1061 для виготовлення хірального лактаму 54) у розчиннику, як-то ТГФ тощо. Спосіб за Koot, Tetrahedron Lett, 1992;33:7969-7972 наводить цей спосіб.

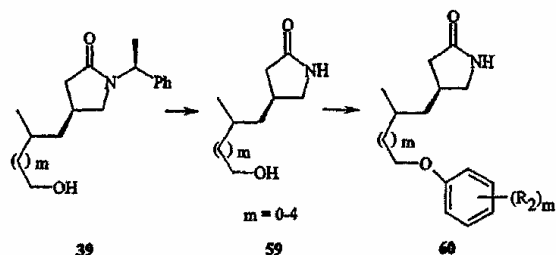
Фахівці повинні розуміти, що раціональний вибір R- чи S- початкового галогеніду 55 збільшить вихід потрібного ізомеру на C5 кінцевої амінокислоти. Сполуки, що можна так виготовити, включають:

(3S,5S)-3-амінометил-5-метокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-етокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-пропокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-ізопропокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-трет-бутокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-флуорметокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(2-флуор-етокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(3,3,3-трифлуор-пропокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-фенокси-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(4-хлор-фенокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(3-хлор-фенокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(2-хлор-фенокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(4-флуор-фенокси)-гексанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-(3-флуор-фенокси)-гексанову кислоту;

[illegible]

(3S,5R)-3-амінометил-7-(2-метокси-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(4-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(3-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-7-(2-флуор-феніл)-5-метил-гептанову кислоту;
 (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гепт-6-енову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-окт-7-енову кислоту;
 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нон-8-енову кислоту;
 (E)-(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-окт-6-енову кислоту;
 (Z)-(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-окт-6-енову кислоту;
 (Z)-(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-нон-6-енову кислоту;
 (E)-(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-нон-6-енову кислоту;
 (E)-(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нон-7-енову кислоту;
 (Z)-(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нон-7-енову кислоту;
 (Z)-(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-дец-7-енову кислоту; та
 (E)-(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-ундец-7-енову кислоту.

Спосіб 8



Сполуку структури 60 можна виготовити зі сполуки структури 59 обробкою прийнятно заміщеним фенолом (включаючи сам фенол) в умовах, описаних Міцунобу, Synthesis, 1981:1. Сполуку структури 59 можна виготовити зі сполуки структури 39 обробкою металічним натрієм або літієм тощо у аміаку.

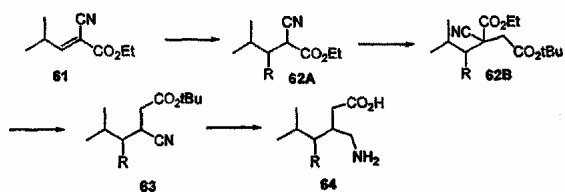
Переважаю реакцію проводять з металічним натрієм у аміаку.

Прямий гідроліз сполуки 60 призведе до потрібної амінокислоти або можна використовувати гідроліз Вос-протектованого лактаму.

Сполуки, що можна так виготовити, включають:

(3S)-3-амінометил-5-метил-7-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(4-хлор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(3-хлор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(2-хлор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(4-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(3-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(2-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(4-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(3-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-7-(2-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(4-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(3-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(2-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(4-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(3-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-7-(2-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(3-хлор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(2-хлор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(4-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(3-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(2-флуор-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(4-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(3-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-6-(2-метокси-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(4-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(3-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(2-трифлуорметил-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(4-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(3-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-(2-нітро-феноксигептанову кислоту;
 (3S)-3-амінометил-5-метил-6-феноксигептанову кислоту; та
 (3S)-3-амінометил-6-(4-хлор-феноксигептанову кислоту.

Спосіб 9 Синтез C-4 заміщених аналогів



Сполуку структури 64 можна виготовити зі сполуки структури 63 обробкою 63 воднем при 50 фунт/дюйм² у присутності каталізатору, як-то нікель Ренея у присутності основи, як-то триетиламін, у органічному розчиннику наприклад метанолі. Утворений продукт далі обробляють водною кислотою, як-то 6 N HCl при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння. Утворену суміш можна піддавати іонообмінній хроматографії для виділення продукту 64.

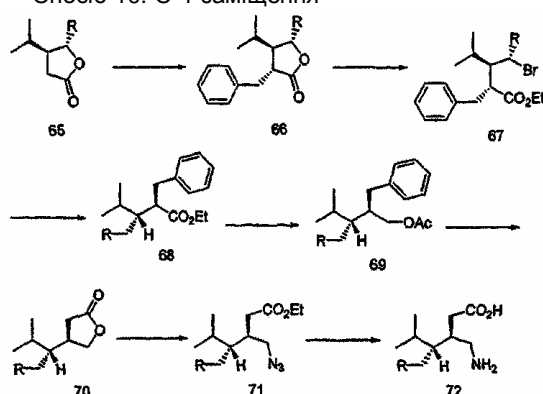
Сполуку структури 63 можна виготовити зі сполуки структури 62B обробкою прийнятною основою, як-то без обмеження, гідрид натрію, н-бутиллітій тощо, та алкілувальним реагентом, як-то трет-бутилбромацетат або бензилбромацетат, у розчиннику, як-то ДМСО або ТГФ тощо. Переважно реакцію проводять обробкою розчину сполуки структури 62B у ТГФ гідридом натрію та алкілуванням утвореного аніону трет-бутилбромацетатом.

Сполуку структури 62B можна виготовити зі сполуки структури 62A обробкою хлоридом натрію у розчиннику, як-то водний ДМСО, при температурі між 50°C та температурою кипіння.

Сполуку структури 62A можна виготовити зі сполуки структури 61 обробкою прийнятним алкілметалогалогенідом, як-то алкіллітійовий реагент або галогенід органоманію, у розчиннику, як-то ТГФ або ефір, у присутності солі купруму, як-то без обмеження, диметилсульфіду йодиду купруму, бромиду купруму. Альтернативно, реакцію можна здійснити обробкою нітрилу у розчиннику, як-то ефір, при кімнатній температурі або нижче хлоридом алкілманію.

Таку сполуку, як 61, можна виготовити згідно з відомими з літератури способами конденсацією ізобутилальдегіду та метилціаноацетату.

Спосіб 10: C-4-заміщення



Подвійно розгалужені 3-заміщені аналоги GABA 72 можна виготовити двома етапами з азиду 71 гідратуванням азиду 71 у присутності каталізатору благородного металу, як-то 5% паладію на вугіллі та гідроліз утвореного лактаму сильною кислотою, як-то 6 N HCl під зворотним холодильником. Кінцевий продукт 72 можна далі виділити, використовуючи іонообмінну хроматографію.

Сполуку 71 можна виготовити двома етапами, обробкою лактону, як-то 70, HBr у розчиннику, як-то етанол, при такій температурі, як 0°C та реакцією утвореного броміду з азидом натрію у розчиннику, як-то диметилсульфоксид, при температурі між 10°C та 80°C.

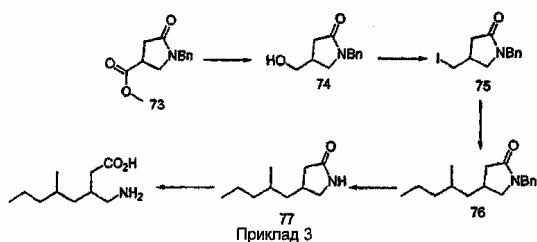
Лактон 70 можна виготовити двома етапами: окисненням сполуки, як-то 69, окисником, як-то перйодат натрію у присутності каталітичної кількості трихлориду рутенію у розчиннику, як-то ацетонітрил, при температурі між 0°C та 100°C та обробкою утвореної сполуки карбонатом калію у метанолі при температурі між 25°C та 70°C, а далі обробкою кислотою, як-то п-толуолсульфонова кислота у розчиннику, як-то ТГФ під зворотним холодильником або водною кислотою, як-то HCl у воді, при температурі доквілля.

Таку сполуку, як 69, можна виготовити відновленням сполуки, як-то 68, гідридним відновником, як-то алюмогідрид літію у розчиннику, як-то ефір або ТГФ, та реакцією утвореного спирту із засобом ацилування, як-то оцтовий ангідрид, у присутності основи, як-то триетиламін або піридин тощо.

Сполуку структури 68 можна виготовити реакцією сполуки, як-то 67, з воднем при тиску приблизно 50 фунт/дюйм² у присутності каталізатору благородного металу, як-то 5% паладію на вугіллі, у розчиннику, як-то етанол. Сполуку формули 67 можна виготовити реакцією сполуки структури 66 розчином етанолу, насиченого газуватим гідрогенбромідом. Таку сполуку, як 66, можна виготовити з такої сполуки, як 65, обробкою сполуки такою сильною основою, як діізопропіламід літію у розчиннику, як-то ТГФ, при такій температурі, як -78°C, та реакцією утвореного аніону з такою сполукою, як бензилбромід або бензилюодид. Сполуки структури 66 (R = H або нижчий алкіл) можна виготовити у оптичній формі відомими з літератури способами (Davies, J. Org. Chem., 1999;64(23):8501-8508; Koch J. Org. Chem., 1993;58(10):2725-37; Afonso, Tempahedron, 1993;49(20):4283-92; Bertus, Tetrahedron, Asymmetry 1999; 10(7): 1369-1380; Yamamoto, J. Am. Chem. Soc, 1992;114(20):7652-60).

Конкретні приклади

Приклад 3: Синтез 3-амінометил-5-метил-октанової кислоти



1-бензил-4-гідроксиметил-піролідін-2-он 74

Борогідрид натрію (8,0г, 0,211моль) додавали до розчину метил-1-бензил-5-оксо-3-піролідінекарбоксилату 73 (дивися Zoretic et al, J. Org. Chem., 1980,45:810-814 для загального способу синтезу) (32,0г, 0,137моль) у 1,2-диметоксітані (600мл) та гріли під зворотним холодильником протягом 19 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 200мл води. Реакцію гасили 1М лимонною кислотою та концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували дихлорметаном, сушили сульфатом магнію та випарювали досуха, одержавши 17,47г, 62% спирту 74 як прозоре масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, $J=14,7$), 3,56 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,26 (m, 1H). MS, m/z (відносна інтенсивність): 207 [$M+2\text{H}$, 66%]. ІЧ (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737 та 698cm^{-1} .

1-бензил-4-йодметил-піролідін-2-он 75

До спиртового лактаму 74 (11,18г, 0,056моль) у 210мл толуолу додавали по черзі трифенілфосфін (20,0г, 0,076моль), імідазол (10,8г, 0,159моль) та йод (19,0г, 0,075моль). Після перемішування суспензії протягом 1,5 годин, супернатант виливали у іншу колбу. Липкий жовтий залишок промивали двічі ефіром та розчини об'єднували. Розчинник випарювали та залишок хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 1:1 ацетоном/гексаном, отримуючи 7,92г, 46% йодлактаму 75 як жовте масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,25 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, $J=14,6$), 4,46 (d, 1H, $J=14,6$), 3,38 (dd, 1H, $J=7,8$ та 2,2), 3,20 (dd, 1H, $J=5,6$ та 4,4), 3,12 (dd, 1H, $J=7,3$ та 2,4), 2,96 (dd, 1H, $J=5,8$ та 4,4), 2,60 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, $J=10,5$ та 9,7).

MS, m/z (відносна інтенсивність): 224 [$M\text{-H}\text{-Br}$, 94%], 317 [$M+2\text{H}$, 64%]. ІЧ 3027, 2917, 1688, 1438, 1267 та 701cm^{-1} .

1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-он 76

До суспензії ошукрок магнію (0,50г, 0,021моль) у 15мл сухого ТГФ у атмосфері азоту, додавали кристал йоду та 2-бромпентан (2,88г, 0,019моль). Після екзотермічної реакції, яку періодично охолоджували на льодяній бані, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години. При 0°C додавали 8мл Li_2CuCl_4 (виготовлено з 84мг LiCl та 134мг CuCl_2 у 10мл сухого ТГФ), а потім додавали краплями 1-бензил-4-йодметил-піролідін-2-он 75 у 15мл сухого ТГФ, і утворену суспензію перемішували ще протягом 3 годин при 0°C . Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1 години перед гасінням насиченим розчином хлориду амонію. Воду додавали для розчинення утвореного осаду та розчин далі екстрагували ефіром і сушили сульфатом магнію. Розчинник випарювали під вакуумом та залишок хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 1:1 ацетоном/гексаном, одержавши 1,13г, 69% 1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-ону 76,

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 4,44 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 1H), 0,90 (m, 6H).

MS, m/z (відносна інтенсивність): 261 [$M+2\text{H}$, 100%], 301 [$M\text{-H} + \text{CH}_3\text{CN}$, 82%], 260 [$M\text{-H}$, 72%].

4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-он 77

Тригорлу колбу на 250мл, опоряджену холодильником з сухим льодом охолоджували до -78°C . Аміак (80мл) конденсували у колбі та додавали 1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-он 76 (1,67г, 0,006моль) у 15мл ТГФ. Свіжонарізані шматочки натрію додавали поки не з'явився стійкий блакитний колір. Охолоджувальну баню видаляли та реакційну суміш перемішували під зворотним холодильником (-33°C) протягом 1 години. Реакцію гасили розчином хлориду амонію та надлишку аміаку давали випаритися. Утворений спирт розбавляли водою, екстрагували дихлорметаном та сушили сульфатом магнію. Випарювання розчинника з наступною хроматографією на діоксиді силіцію, елюючи 1:1 ацетоном/гексаном дало 0,94г, 86% 4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-ону 77.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,25 (br, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,30 (m, 6H), 0,80 (m, 6H).

MS, m/z (відносна інтенсивність): 212 [$M+2\text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 171 [$M+2\text{H}$, 2%], 170 [$M+1\text{H}$, 65%].

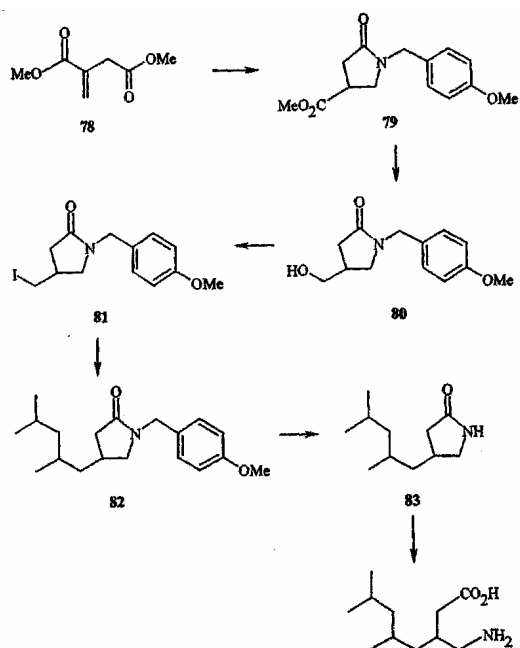
3-амінометил-5-метил-октанова кислота (Приклад 3)

4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-он 77 (0,94г, 0,007моль) розчиняли у 70мл 6 Н HCl та гріли під зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчин випарювали під вакуумом та водний розчин залишку переносили на іонообмінну смолу Dowex 50WX 8-100 (сильнокислотна), промиту водою для ВЕРХ. Колонку елювали, спершу водою до досягнення постійного рН елюенту, а далі 5% розчином гідроксиду амонію. Фракції гідроксиду амонію випарювали та азеотропно переганяли з толуолом. Білу тверду речовину промивали ацетоном фільтрували та сушили у вакуумній шафі протягом 24 годин, одержавши амінокислоту 0,61г, 59%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (brn, 1H), 1,60 (brn, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 0,60 (m, 6H).

MS, m/z (відносна інтенсивність): 188 [$M\text{-H}$, 100%].

Приклад4: Синтез 3-амінометил-5,7-диметил-октанової кислоти



Приклад 4

Метилловий естер 1-(4-метокси-бензил)-5-оксо-піролідін-3-карбонової кислоти 79

До 4-метоксибензиламіну (42г, 0,306моль) у метанолі (40мл) при 0°C додавали диметилітаконат (48г, 0,306моль) у метанолі (13мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Додавали до розчин 1 Н НСІ, а потім ефір. Два шари розділяли та водну фазу екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄). При фільтруванні осушувального засобу потрібний матеріал 79, що осаджувався з розчину, збирали та сушили під вакуумом. 23,26г, 29%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 264 [M+H, 100%]. аналіз: розраховано для C₁₄H₁₇N₁O₄, 63,87; Н, 6,51; Н, 5,32.

Знайдено: С, 63,96; Н, 6,55; Н, 5,29.

4-гідроксиметил-1-(4-метокси-бензил)-піролідін-2-он 80

NaBH₄ (15г, 0,081моль) додавали порціями до естеру 79 у етанолі (600мл) при кімнатній температурі. Через 4,5 годин вод (-200мл) обережно додавали до реакційної суміші та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Утворену тверду речовину видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували, одержавши спирт 80 як масло. 15,33г, 81%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 235 [M+H, 100%].

4-йодметил-1-(4-метокси-бензил)-піролідін-2-он 81

До спирт 80 (12,9г, 0,055моль) у PhMe додавали трифенілфосфін (20г, 0,077моль), імідазол (10,8г, 0,16моль) та йод (19г, 0,075моль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі 5 годин. Додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію та два шари розділяли. Водну фазу екстрагували ефіром та об'єднані органічні фази промивали розсолон, сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографія (6:1-4:1 толуол/ацетон) залишку дала йодид 81 як масло. 11,9г, 63%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 346 [M+H, 100%].

4-(2,4-диметил-пентил)-1-(4-метокси-бензил)-піролідін-2-он 82

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-ону 76, одержавши 4-(2,4-диметил-пентил)-1-(4-метокси-бензил)-піролідін-2-он як масло. 1,22г, 29%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 304 [M+H, 100%].

4-(2,4-диметил-пентил)-піролідін-2-он 83

До лактаму (1,17г, 3,86ммоль) у MeCN (20мл) при 0°C додавали нітрат церію-амонію (4,2г, 7,7ммоль) у воді (10мл). Через 50 хвилин додавали наступну порцію нітрату церію-амонію (2,1г, 3,86ммоль) та через 1 годин суміш переносили на діоксид силіцію та флеш-хроматографували, одержавши масло.

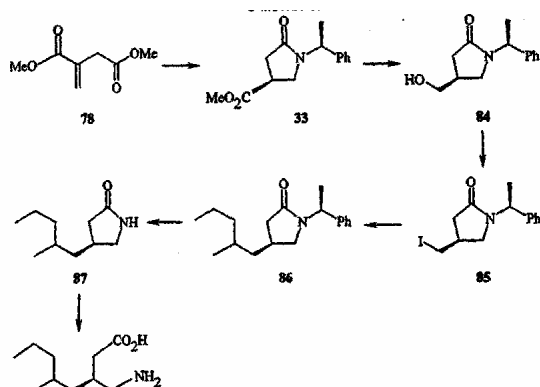
МС, m/z (відносна інтенсивність): 183 [M+H, 100%].

3-амінометил-5,7-диметил-октанова кислота (Приклад 4)

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 3-амінометил-5-метил-октанової кислоти (Приклад 3), одержавши амінокислоту як тверду речовину.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 202 [M+H, 100%].

Приклад5: Синтез (S)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти



Приклад 5

(S)-гідроксиметил-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 84

До естеру 33 (49г, 0,198моль) у EtOH (600мл) додавали борогідрид натрію (22г, 0,595моль). Через 7 годин обережно додавали 1М лимонну кислоту та після припинення виділення газу, додавали воду до повного гасіння реакції. Етанол видаляли при зниженому тиску та додавали етилацетат. Два утворені шари розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4) та концентрували, одержавши слабо летюче масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): $[\text{M}+\text{H}]$, 100%.

(S)-4-йодметил-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 85

Використовували спосіб, подібний до способу йодування сполуки 80, отримуючи йодид 85 як масло. 35,2г, 56%. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_1$: С, 47,43; Н, 4,90; Н, 4,25. Знайдено: С, 47,41; Н, 4,83; Н, 4,17.

4-(2-метил-пентил)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 86

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідин-2-он 76, одержавши 2,71г, 81,0% 86 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 274 $[\text{M}+\text{H}]$, 100%, 315 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]$, 65%.

(S)-4-(2-метил-пентил)-піролідин-2-он 87

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 4-(2-метил-пентил)-піролідин-2-он 77, одержавши 1,14г, 72,8% 87 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 170 $[\text{M}+\text{H}]$, 10%, 211 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]$, 90%.

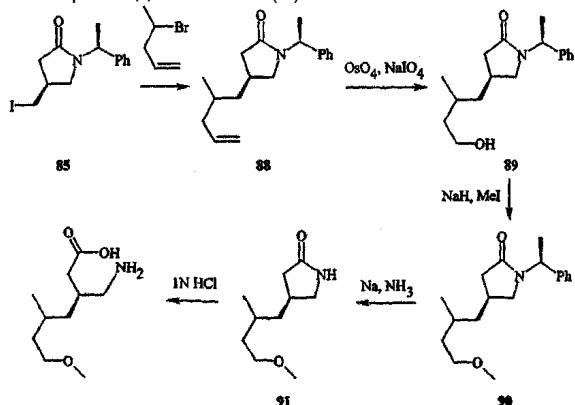
Приклад 5: (S)-3-амінометил-5-метил-октанова кислота

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 3-амінометил-5-метил-октанової кислоти (Приклад 3), одержавши амінокислоту (приклад 5) 0,88г, 74,3%.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (brm, 1H), 1,50 (brm, 1H), 1,30 (m, 4H), 1,10 (m, 2H), 0,90 (m, 6H).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 188 $[\text{M}+\text{H}]$, 100%, 186 $[\text{M}-\text{H}]$, 100%, 229 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]$, 30%.

Приклад 6: Синтез (S)-3-амінометил-7-метокси-5-метил-гептанової кислоти



Приклад 6

(S)-4-(2-метил-пент-4-еніл)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 88

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 1-бензил-4-(2-метил-пентил)-піролідин-2-ону 76, що дав адукт 88 як масло, 6г, 74%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 272 $[\text{M}+\text{H}]$, 100%.

(S)-4-(4-гідрокси-2-метил-бутил)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 89

OsO_4 (2мл 4% за масою розчин у трет-BuOH) додавали до алкену 88 (5,8г, 0,021моль) у ТГФ/воді (3:1, 100мл). Через 1 годину, додавали періодат натрію (11,4г, 0,053моль). Через 2 години, суспензію фільтрували та тверді речовини промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували та залишок азеотропно переганяли з толуолом. Залишок розчиняли у етанолі та додавали борогідрид натрію (2,5г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 1 Н лимонну кислоту та суміш розбавляли ефіром. Два утворені шари розділяли у водну фазу екстрагували ефіром та сушили об'єднані органічні фази (MgSO_4) і концентрували. Флеш-хроматографія (1:1 гексан/етилацетат) залишку дала масло. 4,2г, 73%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 276 $[\text{M}+\text{H}]$, 100%.

(S)-4-(4-метокси-2-метил-бутил)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 90

До спирту 89 (2г, 7,66ммоль) у ДМСО (60мл) при кімнатній температурі додавали NaN (368мг, 60% у маслі). Через 30 хвилин додавали метилйодид (1,08г, 7,66ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого реакційну суміш розбавляли водою (500мл). Розчин екстрагували ефіром та об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (90% до 50% гексан/ацетон) залишку дала продукт 90 як масло (1,1г, 52%).

МС m/z 290 (M+H, 100%).

(S)-4-(4-метокси-2-метил-бутил)-піролідін-2-он 91

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу 4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-ону 77, отримуючи лактам 91 як масло.

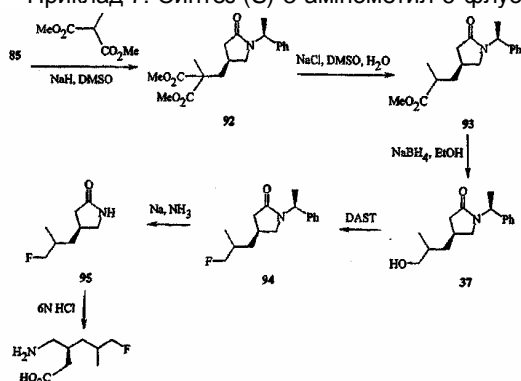
МС m/z 186 (M+H, 100%).

Приклад 6: (S)-3-амінометил-7-метокси-5-метил-гептанова кислота

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу прикладу 3. Утворену амінокислоту, виділену іонообмінною хроматографією лерекристалізовували from метанол/етилацетат, одержавши приклад 6 як білу тверду речовину.

МС m/z 204 (M+H, 100%). аналіз: розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_3$: C, 59,09; H, 10,41; N, 6,89. Знайдено: C, 58,71; H, 10,21; N, 6,67.

Приклад 7: Синтез (S)-3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанової кислоти



Приклад 7

Диметилловий естер 2-метил-2-[(S)-5-оксо-1-((3-1-феніл-етил)-піролідін-3-ілметил]-малонової кислоти 92

До диметилметилмалонату (1,06г, 7,29ммоль) у ДМСО (7мл) при кімнатній температурі додавали NaN (291мг 60% дисперсії у маслі). Після припинення виділення газу додавали лактам 85 (2г, 7,29ммоль) у ДМСО (5мл). Через 1 годину додавали воду та водний розчин екстрагували ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували.

Флеш-хроматографія (1:1 гексан/ацетон) залишку дала продукт як масло (1,7г, 81%).

МС m/z 348 (M+H, 100%).

Метилловий естер 2-метил-3-[(S)-5-оксо-1-((3-1-феніл-етил)-піролідін-3-іл)-пропіонової кислоти 93

Естер 92 (483мг, 1,4ммоль), NaCl (104мг, 1,8ммоль), воду (105мкл) та ДМСО (5мл) гріли під зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури додавали воду та водний розчин екстрагували ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (80% до 66% гексан/ацетон) залишку дала продукт як масло (160мг, 40%).

МС m/z 290 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-гідрокси-2-метил-пропіл)-1-((3-1-феніл-етил)-піролідін-2-он 37

До естеру 93 (4,82г, 0,017ммоль) у EtOH (100мл) додавали NaBH_4 (3,7г, 0,10ммоль) та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Розчин охолоджували до 0°C та обережно додавали 1M лимонну кислоту, а потім воду. Розчин концентрували до половини об'єму, додавали ефір та екстрагували. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (1:1 гексан/ацетон) залишку дала продукт як масло (2,6г, 59%).

МС m/z 262 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-флуор-2-метил-пропіл)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідін-2-он 94

До DAST (1г, 6,2ммоль) у дихлорметані (20мл) при -78°C додавали спирт 37 у дихлорметані (10мл). Через 1 годин при -78°C розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 7 годин розчин обережно гасили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та два шари розділяли. Органічну фазу сушили (MgSO_4) та концентрували. Флеш-хроматографія (90% до 66% гексан/ацетон) залишку дала продукт як масло (600мг, 37%).

МС m/z 264 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-флуор-2-метил-пропіл)-піролідін-2-он 95

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення 4-(2-метил-пентил)-піролідін-2-ону 77, отримуючи лактам як масло (242мг, 68%).

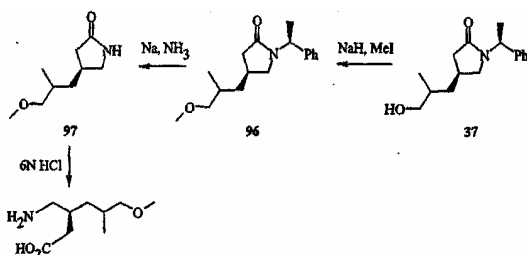
МС m/z 159 (M, 100%).

Приклад 7 (S)-3-амінометил-6-флуор-5-метил-гексанова кислота

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу прикладу 3. Утворену амінокислоту, виділену іонообмінною хроматографією, перекристалізовували з метанолу/етилацетату, одержавши сполуку прикладу 7 як білу тверду речовину.

МС m/z 177 (M, 100%). Аналіз: розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{F}_1\text{N}_1\text{O}_2$: 0,02 H_2O :C, 54,11; H, 9,10; N, 7,89. Знайдено: C, 53,75; H, 9,24; N, 7,72.

Приклад8: Синтез (S)-3-амінометил-6-метокси-5-метил-гексанової кислоти



Приклад 8

(S)-4-(3-метокси-2-метил-пропіл)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-он 96

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу (S)-4-(4-метокси-2-метил-бутил)-1-((S)-1-феніл-етил)-піролідин-2-ону 90, отримуючи ефір 96 як масло (90мг, 37%).

МС m/z 276 (M+H, 100%).

(S)-4-(3-метокси-2-метил-пропіл)-піролідин-2-он 97

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу 4-(2-метил-пентил)-піролідин-2-он 77, отримуючи 97 як масло (760мг, 93%).

МС m/z 171 (M+H, 100%).

Приклад 8 (S)-3-амінометил-6-метокси-5-метил-гексанова кислота

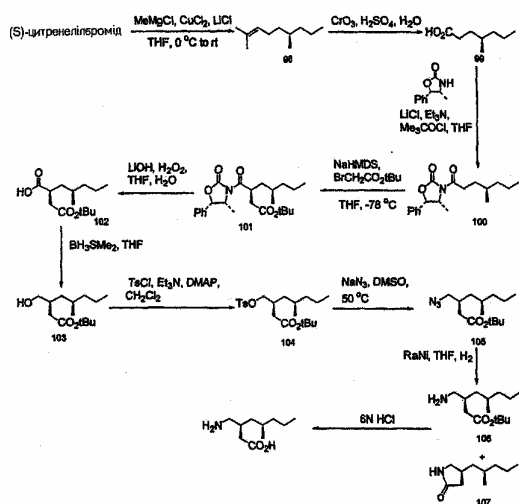
Використовували спосіб, подібний до способу синтезу прикладу 3. Утворену амінокислоту, виділену іонообмінною хроматографією, перекристалізовували з метанолу/етилацетату, одержавши сполуку прикладу 8 як білу тверду речовину.

МС m/z 190 (M+H, 100%). Аналіз: розраховано для C₉H₁₉N₁O₃: C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Знайдено: C, 57,04; H, 10,37; N, 7,30.

Другу партію осаджували з маточнику (співвідношення C5-ізомерів 1:5 за даними ЯМР).

МС m/z 190 (M+H, 100%).

Приклад9: Синтез гідрохлориду (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти



Приклад 9

(R)-2,6-диметил-нон-2-ен 98

До (S)-цитронелілброміду (50г, 0,228моль) у ТГФ (800мл) при 0°C додавали LiCl (4,3г), а потім CuCl₂ (6,8г). Через 30 хвилин додавали хлорид метилмагнію (152мл 3М розчину у ТГФ, Aldrich) та розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 10 годин розчин охолоджували до 0°C та обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію. Два утворені шари розділяли та водну фазу екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували, одержавши масло. 32,6г; 93%. Використовували без подальшої очистки.

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

(R)-4-метил-гептанова кислота 99

До алкену 98 (20г, 0,13моль) у ацетоні (433мл) додавали розчин CrO₃ (39г, 0,39моль) у H₂SO₄ (33мл)/ H₂O (146мл) протягом 50 хвилин. Через 6 годин ще додавали CrO₃ (26г, 0,26моль) у H₂SO₄ (22мл)/ H₂O (100мл). Через 12 годин розчин розбавляли розсолон та екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографія (градієнт 6:1-2:1 гексан/етилацетат) дала продукт 99 як масло. 12,1г; 65%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 143 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-гептаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 100

До кислоти 99 (19г, 0,132моль) та триетиламіну (49,9г, 0,494моль) у ТГФ (500мл) при 0°C додавали триметилацетилхлорид (20г, 0,17моль). Через 1 годину додавали LiCl (7,1г, 0,17моль), а потім оксазолідинон (30г, 0,17моль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та через 16 годин фільтрат видаляли фільтруванням і розчин концентрували при зниженому тиску. Флеш-хроматографія (7:1 гексан/етилацетат) дала продукт 100 як масло. 31,5г; 79%. [α]_D = 5,5 (с 1 у CHCl₃).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 304 [M+H, 100%].

Трет-бутиловий естер(3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-

октанової кислоти 101

До оксазолідинону 100 (12,1г, 0,04моль) у ТГФ (200мл) при -50°C додавали NaHMDS (48мл 1М розчину у ТГФ). Через 30 додавали трет-бутилбромацетат (15,6г, 0,08моль). Розчин перемішували протягом 4 годин при -50°C та далі нагрівали до кімнатної температури. Через 16 годин додавали насичений водний розчин хлориду амонію та два шари розділяли. Водну фазу екстрагували ефіром та об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографія (9:1 гексан/етилацетат) дала продукт 101 як білу тверду речовину 12г; 72%. $[\alpha]_D = 30,2$ (с 1 у CHCl₃).

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38, 20,13, 14,50, 14,28.

4-трет-бутиловий естер(S)-2-((S)-2-метил-пентил)-янтарної кислоти 102

До естеру 101 (10,8г, 0,025моль) у H₂O (73мл) та ТГФ (244мл) при 0°C додавали попередньо змішаний розчин LiOH (51,2мл 0,8М розчин) та H₂O₂ (14,6мл 30% розчин). Через 4 години додавали ще 12,8мл LiOH (0,8М розчин) та 3,65мл H₂O₂ (30% розчин). Через 30 хвилин додавали дисульфід натрію (7г), сульфід натрію (13г) та воду (60мл), а потім гексан (100мл) та ефір (100мл). Два шари розділяли та водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази концентрували до масла, яке розчиняли у гептані (300мл). Утворену тверду речовину відфільтровували та фільтрат сушили (MgSO₄) та концентрували, отримуючи масло (6г, 93%), що використовували без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 257 [M+H, 100%].

Трет-бутиловий естер(3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-октанової кислоти 103

До кислоти 102 (3,68г, 0,014моль) у ТГФ (100мл) при 0°C додавали BH₃ Me₂ (36мл 2М розчин у ТГФ, Aldrich), після чого розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 15 годин до розчину обережно додавали лід (для регулювання кипіння), а потім розсіл. Розчин екстрагували ефіром та об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували при зниженому тиску. Флеш-хроматографія (4:1 гексан/етилацетат) дала спирт 103 як масло (2,0г, 59%).

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 173,56, 80,85, 65,91, 39,74, 39,20, 38,90, 35,65, 29,99, 28,31, 20,18, 19,99, 14,56.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-октанової кислоти 104

До спирту 103 (1,98г, 8,1ммоль) у дихлорметані (40мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (2,4г, 0,024моль), DMAP (20мг) та тозилхлорид (2,3г, 0,012моль). Через 14 годин додавали 1 Н HCl та два шари розділяли. Водну фазу екстрагували ефіром та об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографія (95% гексан/етилацетат) дала тозилат 104 як масло (2,94г, 91%).

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 171,60, 144,92, 133,07, 130,02, 128,12, 80,80, 72,15, 39,73, 38,09, 37,89, 32,67, 29,71, 28,22, 21,83, 20,10, 19,54, 14,49.

Трет-бутиловий естер(3S,5R)-3-азидометил-5-метил-октанової кислоти 105

Тозилат 104 (2,92г, 7,3ммоль) та азид натрію (1,43г, 0,02моль) нагрівали приблизно до 50°C у ДМСО (30мл). Через 2 години розчин охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою. Розчин екстрагували ефіром та об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄) та концентрували, одержавши масло 1,54г, 79%. Подальша очистка флеш-хроматографією (95% гексан/етилацетат) дала масло, $[\alpha]_D = -8,3$ (с 1 у CHCl₃).

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 172,01, 80,73, 54,89, 39,73, 39,46, 39,00, 33,40, 29,85, 28,30, 20,15, 19,82, 14,52.

(S)-4-((R)-2-метил-пентил)-піролідин-2-он 107 та трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти 106

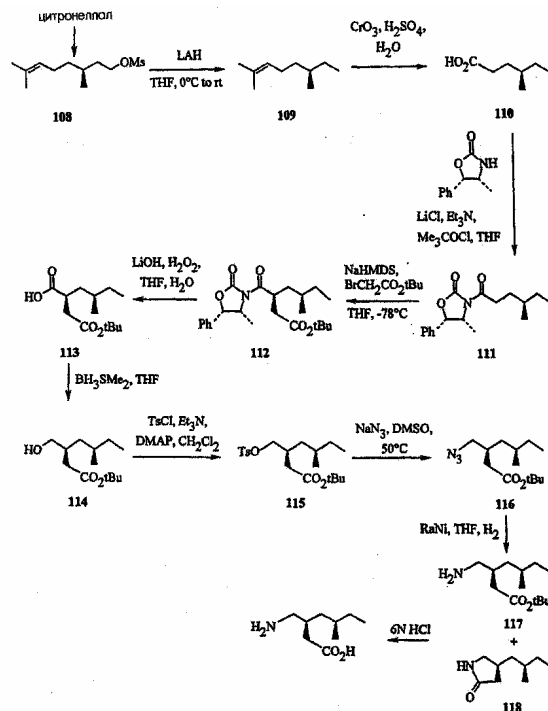
Азид 105 обробляли 5% Pd/C та струшували в атмосфері водню протягом 20 годин, додаючи ще 200мг 5% Pd/C. Через 6 годин фільтрат концентрували, отримуючи масло, в якому за даними ЯМР знайдено суміш первинного аміну 106 та лактаму 107 (1,75г), яку використовували без подальшої очистки.

Приклад 9

Гідрохлорид (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти Суміш аміну 106 та лактаму 107 (1,74г) обробляли 3 Н HCl (40мл) та розчин нагрівали до 50°C протягом 4 годин, а далі охолоджували до кімнатної температури. Через 12 годин розчин концентрували та залишок перекристалізовували з етилацетату, одержавши амінокислоту як білу тверду речовину, 605мг.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 188 [M+H, 100%]. Аналіз: розраховано для C₁₀H₂₁N₁O₂: H₁Cl₁ C, 53,68; H, 9,91; N, 6,26. Знайдено: C, 53,83; H, 10,12; N, 6,07.

Приклад 10: Синтез (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанової кислоти



Приклад 10

(S)-3,7-диметил-окт-6-еніловий естер метансульфонової кислоти 108

До S-(-)-цитронелолу (42,8г, 0,274моль) та триетиламіну (91мл, 0,657моль) у дихлорметані (800мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (26мл, 0,329моль) у дихлорметані (200мл). Через 2 години при 0°C розчин промивали 1 Н НСl, далі розсолем. Органічну фазу сушили (MgSO₄) та концентрували, отримуючи масло (60,5г, 94%), яке використовували без подальшої очистки.

¹H ЯМР (400МГц; CDCl₃) 5,05 (1H, m), 4,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (4H, m), 1,35 (2H, m), 1,2 (1H, m), 0,91 (3H, d, J=6,5Гц).

(R)-2,6-диметил-окт-2-ен 109

До алкену 108 (60г, 0,256моль) у ТГФ (1л) при 0°C додавали алюмогідрид літію (3,8г 0,128моль). Через 7 годин додавали ще 3,8г алюмогідриду літію та розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 18 годин додавали ще 3,8г алюмогідриду літію. Через ще 21 годину, реакцію обережно гасили 1 Н лимонною кислотою та розчин розбавляли розсолем. Два утворені фази розділяли та органічну фазу сушили (MgSO₄) та концентрували, отримуючи масло, яке використовували без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 139 [M-H, 100%].

(R)-4-метил-гексанова кислота 110

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу (R)-4-метил-гептанової кислоти 99, одержавши кислоту як масло (9,3г, 56%).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-метил-3-(R)-4-метил-гексанойл-5-феніл-оксазолідин-2-он 111

Використовували спосіб, подібний до способу синтезу (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-гептанойл)-5-феніл-оксазолідин-2-ону 100, одержавши оксазолідинон 111 як масло (35,7г, 95%).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 290 [M+H, 100%].

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-[1-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-іл)-метанойл]-гептанової кислоти 112

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-октанової кислоти 101, одержавши 112 як масло (7,48г; 31%).

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метил-бутил)-янтарної кислоти 113

До естеру 112 (7,26г, 0,018моль) у H₂O (53мл) та ТГФ (176мл) при 0°C додавали попередньо змішані розчин LiOH (37мл 0,8М розчин) та H₂O₂ (10,57мл 30% розчин) та розчин нагрівали до кімнатної температури. Через 2 годин додавали дисульфід натрію (7г), сульфід натрію (13г) та воду (60мл) та два шари розділяли і водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні фази концентрували до масла, що розчиняли у гептані (200мл). Утворену тверду речовину відфільтровували і фільтрат сушили (MgSO₄) та концентрували, отримуючи масло (4,4г), що використовували без подальшої очистки.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-гептанової кислоти 114

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-октанової кислоти 103, одержавши спирт 114 як масло (2,68г, 69%).

МС, m/z (відносна інтенсивність): 216 [89%], 174 [M-(CH₃)₃C, 100%].

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-гептанової кислоти 115

До спирту 114 (2,53г, 0,011моль) у дихлорметані (140мл) при 0°C додавали піридин (2,6г, 0,033моль), DMAP (100мг) та тозилхлорид (3,15г, 0,016моль) і розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 3,5 годин, після чого додавали ще DMAP та TsCl (3,15г). Через 14 годин додавали 1 Н НСl та два шари розділяли. Органічну фазу промивали розсолем далі або сушили (MgSO₄) та концентрували. Флеш-хроматографія (95%

до 86% гексан/етилацетат) дала тозилат 115 як масло (1,53г, 36%).

¹³C ЯМР (100МГц; CDCl₃) 130,03, 128,12, 72,18, 37,89, 37,71, 32,67, 31,49, 29,88, 28,22, 21,83, 19,07, 11,37.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-гептанової кислоти 116

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-октанової кислоти 105, одержавши масло 0,956г, 97%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 228 [M-N₂, 80%].

(S)-4-((R)-2-метил-бутил)-піролідин-2-он 118 та трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанової кислоти 117

Азид 116 (689мг) обробляли 20% Pd/C (90мг) у ТГФ (20мл) та струшували в атмосфері водню протягом 36 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та утворене масло used без подальшої очистки.

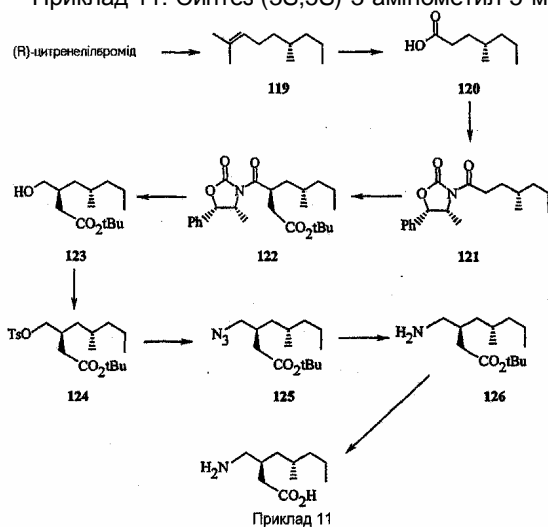
Приклад 10

(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанова кислота

Суміш аміну 117 та лактаму 118 обробляли 6 Н HCl та розчин нагрівали до 50°C протягом 17 годин, далі охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Утворене масло піддавали іонообмінній хроматографії (Dowex, сильнокислотна смола), використовуючи 5% гідроксид амонію, одержавши кремону тверду речовину, яку перекристалізовували з метанолу/етилацетату, одержавши (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанову кислоту, приклад 10.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 174 [M+H, 100%]. Аналіз: розраховано для C₁₉H₁₉N₁O₂ C, 62,39; H, 11,05; N, 8,08. Знайдено: C, 62,23; H, 11,33; N, 7,89.

Приклад 11: Синтез (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти



(S)-2,6-диметил-нон-2-ен 119

CuCl₂ (5,36г, 39,7ммоль) та LiCl (3,36, 80,0ммоль) перемішували разом у сухому ТГФ (40мл) протягом 15 хвилин. Утворений розчин додавали до хлориду метилмагнію, 3,0М у ТГФ (168мл) при 0°C у атмосфері азоту та перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин. До реакційної суспензії додавали повільно (R)-(-)-цитронеліл бромід (55,16г, 251,8ммоль) у ТГФ (100мл) та перемішували при 0°C протягом 2,5 годин, нагрівали до кімнатної температури та перемішування продовжували ще 1 годину. Суміш охолоджували до 0°C та гасили насиченим розчином хлориду амонію. Суспензію далі екстрагували у ефір, промивали водою та сушили MgSO₄. Розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи 36,3г; 94% (S)-2,6-диметил-нон-2-ену як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 153 [M-1H, 100%], 194 [M-1H+CH₃CN, 45%].

(S)-4-метил-гептанова кислота 120

До (S)-2,6-диметил-нон-2-ену 119 (39,0г, 253,2ммоль) у ацетоні (1л) при 0°C додавали реагент Джонса (2,7М, 600мл) краплями протягом 1,5 години та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у насичений розчин Na₂SO₄ та екстрагували у ефір, промивали розсолем та концентрували під вакуумом. Маслянистий залишок розчиняли у метанолі (70мл) та 1М NaOH (700мл) та далі перемішували протягом 30 хвилин. Водний розчин промивали дихлорметаном, підкислювали 10% HCl та екстрагували у дихлорметан. Розчин сушили MgSO₄ та концентрували досуха, одержавши 24,22г; 66% (S)-4-метил-гептанової кислоти як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 143 [M-1H, 100%].

(4R,5S)-4-метил-3-((3S,5R)-4-метил-гептаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 121

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-гептаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-ону 100, одержавши (4R,5S)-4-метил-3-((S)-4-метил-гептаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 121 6,2г; 80,0%, як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 304 [M+1H, 90%], 355 [M+1H+CH₃CN, 60%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-октанової кислоти 122

До розчину діізопропіламіну додавали краплями н-бутиллітій, 1,6М у гексані (18,0мл, 30,1ммоль) (4,6мл, 32,6ммоль) у сухому ТГФ (50мл) у атмосфері азоту при -5°C, тримаючи температуру нижче 0°C протягом додавання. Суміш перемішували при -5°C протягом 20 хвилин та далі охолоджували до -78°C. 121 (7,6г, 25,1ммоль) у сухому ТГФ (12мл) додавали до розчину LDA та перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Трет-бутилбромацетат (4,8мл, 32,6ммоль) додавали до реакційної суміші та перемішування при -78°C

продовжували протягом 2 годин і залишали нагріватися до кімнатної температури перед перемішуванням ще протягом 18 годин. Реакцію гасили насиченим розчином NaH_2PO_4 , екстрагували у етилацетат та сушили MgSO_4 . Розчин концентрували, одержавши твердий залишок, який розчиняли у гарячому гексані. Гексановому розчину давали охолонути до кімнатної температури перед охолодженням далі на льодяній бані. Утворений осад збирали та піддавали дії сухого повітря, одержавши 122 як пухнасту білу тверду речовину. 4,3г; 41%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 362 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}$, 100%], 418 [$\text{M}+1\text{H}$, 20%].

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((S)-2-метил-пентил)-янтарної кислоти та трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-октанової кислоти 123

До естеру 122 у суміші ТГФ (203,0мл) та води (61,0мл) при 0°C додавали попередньо змішаний розчин 30% H_2O_2 (12,2мл) та LiOH (0,8M, 42,7мл). Утворений розчин перемішували при 0°C протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали дисульфід натрію (7г), сульфід натрію (13г) та воду (60мл). Суміш 1:1 ефір/гексан (200мл) додавали далі та органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували ефіром та об'єднаний органічний екстракт сушили MgSO_4 та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у гептані та перемішували протягом 5 хвилин. Утворений осад фільтрували та фільтрат концентрували досуха, одержавши масло.

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-октанової кислоти 123

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-октанової кислоти 103, одержавши 123 як масло, 4,0г; 76,0%.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 230 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 189 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}$, 70%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-октанової кислоти 124

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-октанової кислоти 104, одержавши 6,9г 124.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 343 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}$, 70%], 384 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-азидометил-5-метил-гептанової кислоти 125

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-октанової кислоти 105, одержавши 2,9г; 66% 125 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 212 [$\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3-1\text{H}$, 45%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-октанової кислоти 126

Суміш 125 (2,8г, 10,4ммоль) та 10% Pd/C (1,0г) у метанолі (50,0мл) підрували при тиску 41 фунт/дюйм² протягом 96 годин. Розчин фільтрували, одержавши 1,7г сирого 126, який використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 244 [$\text{M}+1\text{H}$, 100%], 285 [$\text{M}+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 25%].

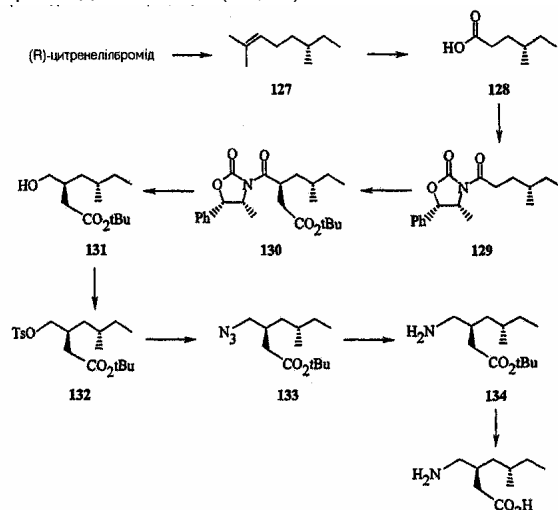
Приклад 11

(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-октанова кислота

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення з прикладу 10 (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-гептанової кислоти, одержавши приклад 11. 380мг; 29,0%.

¹H ЯМР (CD_3OD) δ 2,90 (dd, J=3,9, 8,8Гц, 1H), 2,80 (dd, J=7,6, 5,1Гц, 1H), 2,40 (dd, J=3,2, 12,51Гц, 1H), 2,20 (dd, J=8,8, 6,8Гц, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 6H); МС, m/z (відносна інтенсивність): 187 [$\text{M}+1\text{H}$, 100%], 211 [$\text{M}+1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 30%].

Приклад 12: Синтез (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гептанової кислоти



Приклад 12

(S)-2,6-диметил-окт-2-ен 127

(R)-(-)-цитронелілбромід (49,1г, 224,2ммоль) краплями додавали до 1,0M розчину алюмогідриду літію у ТГФ (336мл, 336ммоль) при 0°C протягом 45-хвилин. Перемішування продовжували ще 4 години при 0°C. Реакцію повільно гасили насиченим розчином хлориду амонію з наступним додаванням ефіру (100мл). Утворену білу кашку фільтрували та фільтрат сушили MgSO_4 . Розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи 26,2г; 83% 127 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 180 [$\text{M}-1\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$, 100%], 139 [$\text{M}-1\text{H}$, 90%].

(S)-4-метил-гексанова кислота 128

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення сполуки 120, отримавши 15,9г 128 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 129 [M-1H, 100%], 170 [M-1H+CH₃CN, 70%].

(4R,5S)-4-метил-3-((S)-4-метил-гексаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 129

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення (4R,5S)-4-метил-3-((S)-4-метил-гептаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-ону 121, отримавши 35,0г сирого (4R,5S)-4-метил-3-((S)-4-метил-гексаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-ону 129 як масло, яке використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 290 [M+1H, 100%], 331 [M+1H+CH₃CN, 20%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-гептаноїї кислоти 130

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-октаноїї кислоти 122, одержавши 4,6,0г, 25,4% 130 як білу тверду речовину.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 348 [M-C(CH₃)₃+1H, 100%], 443 [M-1H+CH₃CN, 100%], 402 [M-1H, 55%], 404 [M+1H, 45%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-гептаноїї кислоти 131

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-октаноїї кислоти 123, отримавши 1,2г, 52,1% 131 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 175 [M-C(CH₃)₃+1H, 100%], 173 [M-C(CH₃)₃-1H, 100%], 216 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 95%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-гептаноїї кислоти 132

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-октаноїї кислоти 104, одержавши 2,1г 132 як масло. Продукт використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 329 [M-C(CH₃)₃+1H, 85%], 370 [M-C(CH₃)₃+1H+CH₃CN, 65%].

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-азидометил-5-метил-гептаноїї кислоти 133

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-октаноїї кислоти 105, одержавши 0,76г, 54,0% 133 як масло.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 198 [M-C(CH₃)₃-1H, 100%]

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гептаноїї кислоти 134

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-октаноїї кислоти 126, отримавши 0,62г 134 як масло. Продукт використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

МС, m/z (відносна інтенсивність): 230 [M+1H, 100%], 271 [M+1H+CH₃CN, 45%].

Приклад 12

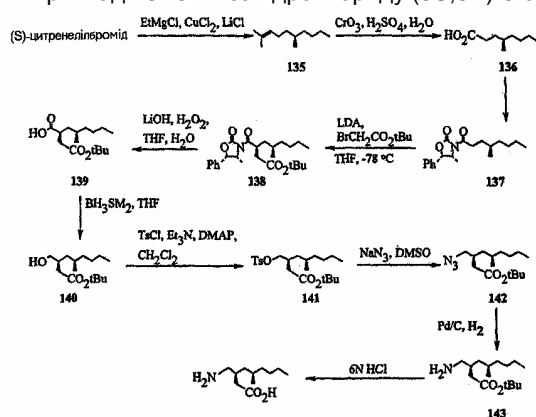
(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гептаноїї кислота

Використовували спосіб, подібний до способу, використаного у прикладі 11, отримавши (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-гептаноїї кислоту (0,3г, 65,1%) як білу тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 2,80-3,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (dd, J=8,2, 7,1Гц, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,9 (m, 6H); МС, m/z (відносна інтенсивність): 187 [M+1H, 100%], 211 [M+1H+CH₃CN, 30%].

МС, m/z (відносна інтенсивність): 174 [M+1H, 100%], 172 [M-1H, 100%], 215 [M+1H+CH₃CN, 20%].

Приклад 13: Синтез гідрохлориду (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонаноїї кислоти



Приклад 13

(R)-4-метил-октаноїї кислота 136

Хлорид літію (0,39г, 9,12ммоль) та хлорид купруму (I) (0,61г, 4,56ммоль) об'єднували у 45мл ТГФ при температурі доквілля та перемішували 15 хвилин, далі охолоджували до 0°C, в цей час додавали бромід етилмагнію (1М розчин у ТГФ, 45мл, 45ммоль). (S)-цитронеллілбромід (5,0г, 22,8ммоль) додавали краплями і розчину давали повільно нагрітисся до температури доквілля при перемішуванні протягом ночі. Реакцію гасили обережним додаванням насиченого NH_4Cl (водн.) та перемішували з Et_2O і насиченим NH_4Cl (водн.) протягом 30 хвилин. Фази розділяли та органічну фазу сушили (MgSO_4) і концентрували. Сирий продукт використовували без очистки.

До розчину алкену 135 (3,8г, 22,8ммоль) у 50мл ацетону при 0°C додавали реагент Джонса (2,7М у H_2SO_4 (водн.), 40мл, 108ммоль) та розчину давали повільно нагрітисся до температури доквілля при перемішуванні протягом ночі. Суміш розподіляли між Et_2O та H_2O , фази розділяли та органічну фазу промивали розсоллом, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (8:1 гексани:етилацетат),

одержуючи 2,14г (59%) кислоти 136 як безбарвне масло: LRMS: m/z 156,9 (M⁺);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,33 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,23 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,86 (m, 6H). Реагент Джонса виготовляли як 2,7М розчин комбінуванням 26,7г CrO₃, 23мл H₂SO₄ та розбавленням до 100мл H₂O.

(4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-октанойл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 137

До кислоти 136 (2,14г, 13,5ммоль) у 25мл CH₂Cl₂ при 0°C додавали 3 краплі диметилформаміду, а потім оксалілхлорид (1,42мл, 16,2ммоль), що призводило до інтенсивного виділення газу. Розчин нагрівали до температури доквілля, перемішували 30 хвилин та концентрували. Між тим, до розчину оксазолідинону (2,64г, 14,9ммоль) у 40мл ТГФ при -78°C додавали краплями н-бутиллітій (1,6М розчин у гексанах, 9,3мл, 14,9ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хвилин, в цей час додавали краплями хлорангідрид у 10мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при -78°C, далі нагрівали до температури доквілля та гасили насиченим NH₄Cl. Суміш розподіляли між Et₂O та насиченим NH₄Cl (водн.), фази розділяли та органічну фазу сушили (MgSO₄) та і концентрували, одержавши 3,2г оксазолідинону 137 як безбарвне масло. LRMS: m/z 318,2 (M⁺);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,64 (d, J=7,3Гц, 1H), 4,73 (квінтет, J=6,8Гц, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,88 (m, 9H). Сирий продукт використовували без очистки.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-нонаної кислоти 138

До розчину діізопропіламіну (1,8мл, 12,6ммоль) у 30мл ТГФ при -78°C додавали н-бутиллітій (1,6М розчин у гексанах, 7,6мл, 12,1ммоль) та суміш перемішували 10 хвилин, додаючи краплями оксазолідинону 137 (3,2г, 10,1ммоль) у 10мл ТГФ. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, швидко додавали краплями трет-бутилбромацетат (1,8мл, 12,1ммоль) при -50°C та суміші давали повільно нагрітися до 10°C протягом 3 годин. Суміш розподіляли між Et₂O та насиченим NH₄Cl (водн.), фази розділяли та органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (16:1-8:1 гексани:етилацетат), отримавши 2,65г (61%) естеру 138 як безбарвну кристалічну тверду речовину, Т.пл. = 84-86°C. [α]_D²³+17,1 (с = 1,00, CHCl₃);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, J=7,3Гц, 1H), 4,73 (квінтет, J=6,8Гц, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, J=9,8, 16,4Гц, 1H), 2,40 (dd, J=5,1, 16,4Гц, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H);

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 176,45, 171,22, 152,71, 133,64, 128,86, 125,86, 80,83, 78,87, 55,33, 40,02, 38,21, 37,59, 36,31, 30,86, 29,29, 28,22, 23,14, 20,41, 14,36, 14,26. Аналіз: розраховано для C₂₅H₃₇NO₅: С, 69,58; Н, 8,64; N, 3,25. Знайдено: С, 69,37; Н, 8,68; N, 3,05.

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метил-гексил)-янтарної кислоти 139

До розчину естеру 138 (2,65г, 6,14ммоль) у 20мл ТГФ при 0°C додавали попередньо охолоджений (0°C) розчин моногідрату LiOH (1,0г, 23,8ммоль) та пероксид гідрогену (30% за масою водний розчин, 5,0мл) у 10мл води. Суміш перемішували енергійно протягом 90 хвилин, далі нагрівали до температури доквілля та перемішували 90 хвилин. Реакцію гасили при 0°C додаванням 100мл 10% NaHSO₃ (водн.), далі екстрагували Et₂O. Фази розділяли та органічну фазу промивали розсолон, сушили (MgSO₄) та концентрували. Сиру кислоту 139 використовували без очистки.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-нонаної кислоти 140

До розчину сирі кислоти 139 (6,14ммоль) у 30мл ТГФ при 0°C додавали боран-диметилсульфідний комплекс (2,0М розчин у ТГФ, 4,6мл, 9,2ммоль) та суміші давали нагрітися повільно до температури доквілля протягом ночі. Додавали ще BH₃-DMS до повної витрати кислоти (приблизно 5мл). Реакцію гасили додаванням MeOH, далі розподіляли між Et₂O та насиченим NaHCO₃ (водн.). Фази розділяли та органічну фазу промивали розсолон, сушили (MgSO₄) та концентрували, отримавши спирт

140. LRMS: m/z 226,1; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,63 (dd, J=11,0,4,2Гц, 1H), 3,42 (dd, J=11,0, 6,8Гц, 1H), 2,30 (dd, J=14,9, 7,6Гц, 1H), 2,20 (dd, J=14,9, 5,6Гц, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (m, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 6H).

Сирий продукт використовували без очистки.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-нонаної кислоти 141

До спирту 140 (6,14ммоль) у 30мл CH₂Cl₂ при 0°C додавали DMAP (0,1г), п-толуолсульфонілхлорид (1,37г, 7,2ммоль) та далі швидко додавали краплями триетиламін (1,8мл, 13ммоль). Суміш негайно нагрівали до температури доквілля після додавання та перемішували протягом ночі та не продовжували до завершення. Суміш розподіляли між Et₂O та 1 Н HCl (водн.), фази розділяли та органічну фазу промивали насиченим NaHCO₃ (водн.), сушили (MgSO₄) та концентрували, отримавши тозилат 141. Продукт використовували без подальшої очистки.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-нонаної кислоти 142

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-октанової кислоти 105, одержавши азид 142 як безбарвне масло. LRMS: m/z 200,1;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,31 (dd, J=12,2, 4,2Гц, 1H), 3,19 (dd, J=12,2, 5,9Гц, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (m, 8H), 1,00 (m, 2H), 0,81 (m, 6H).

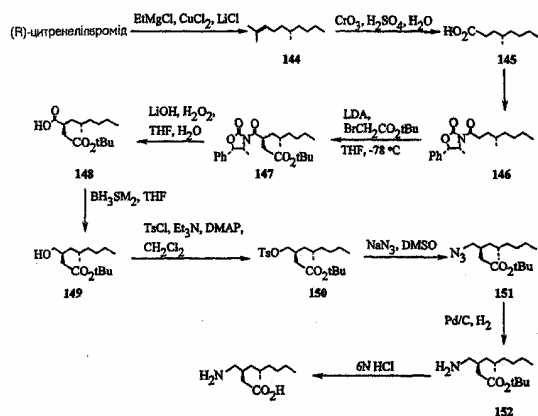
Приклад 13

Гідрохлорид (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонаної кислоти

Азид 142 (1,0г) гідрували у присутності 20% Pd/C, EtOH, при тиску водню 45фунт/дюйм² протягом 15 годин, отримавши сирий аміноестер 143, який концентрували та використовували без очистки. До аміноестеру 143 додавали 6мл 6 Н HCl (водн.) та суміш гріли під зворотним холодильником 90 хвилин, охолоджували та концентрували. Перекристалізацією з етилацетату/гексанів отримано 0,38г (45% від азида) гідрохлориду (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонаної кислоти як безбарвну кристалічну тверду речовину гідрохлорид та також отримали другу партію 82мг (10% від азида), Т.пл. = 146-156°C. LRMS: m/z 200,1 (M⁺);

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,87 (dd, J=13,2, 5,4Гц, 1H), 2,79 (dd, J=13,2, 7,3Гц, 1H), 2,29 (d, J=6,8Гц, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,09 (m, 7H), 0,92 (m, 1H), 0,68 (m, 6H). Аналіз: розраховано для C₁₁H₂₄NO₂Cl: С, 55,57; Н, 10,17; N, 5,89. Знайдено: С, 55,69; Н, 10,10; N, 5,86.

Приклад 14: Синтез (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-нонаної кислоти



Приклад 14

(S)-кислоту 145 виготовляли з (R)-цитронелілброміду як описано вище для (R)-4-метил-октанової кислоти 136. Вихід порівнюваний, а спектр ^1H ЯМР ідентичний зі спектром (R)-енантіомерної кислоти. LRMS: m/z 158,9 (M+).

Оксазолідинон 146 виготовляли з кислоти 145 як описано вище для (4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-октаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-ону 137.

LRMS: m/z 290,1 (M-27); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,64 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,74 (квінтет, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 7H), 1,18 (m, 1H), 0,88 (m, 9H).

Трет-бутиловий естер 147 виготовляли з оксазолідинону 146 як описано вище для сполуки 138. LRMS: m/z 348,1 (M-83).

Спирт 149 виготовляли з трет-бутилового естеру 147 як описано вище для трет-бутилового естеру (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-нонаної кислоти 140.

LRMS: m/z 156,9 (M-100); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,60 (dd, $J=11,0,4,6$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=11,0, 6,8$ Гц, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,17-1,38 (m, 7H), 1,11 (m, 1H), 0,84 (m, 6H).

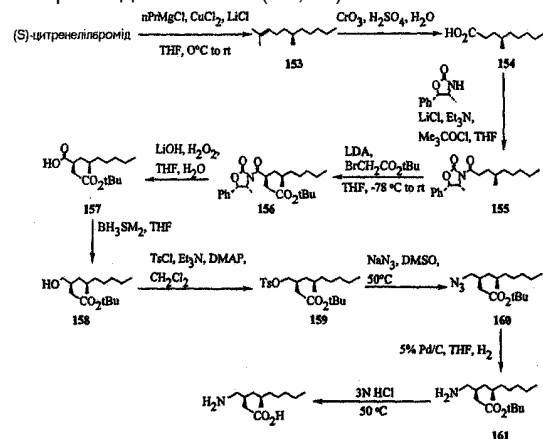
Приклад 14:

(3S, 5S)-3-амінометил-5-метил-нонанова кислота

(3S, 5S)-3-амінометил-5-метил-нонаної кислоту виготовляли з 149 як описано вище для гідрохлориду (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-нонаної кислоти. Сирий виготовлений так гідрохлорид очищали іонообмінною хроматографією на смолі Dowex 50WX8 50-100 меш, H-Form, використовуючи 10% NH_4OH як елюант, отримавши вільну основу. Воскоподібний твердий продукт промивали двічі Et_2O та сушили, одержавши аморфну білу тверду речовину, Т.пл. 144-146°C. LRMS: m/z 172,0 (M-28);

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,76 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (m, 6H), 0,96 (m, 2H), 0,66 (m, 6H).

Приклад 15: Синтез (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканової кислоти



Приклад 15

(R)-2,6-диметилундец-2-ен 153

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення (S)-2,6-диметил-нон-2-ену 119, отримуючи 153 як безбарвне масло (20,16г, 98%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 5,10-5,06 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 11H).

(R)-4-метилнонаної кислота 154

(R)-2,6-диметилундец-2-ен 153 (10,03г, 55,03ммоль) розчиняли у ацетоні (270мл) та охолоджували до 0°C. Реагент Джонса ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) (2,7М, 120мл) додавали краплями та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у воду/ Na_2SO_4 (200мл) та водний шар екстрагували етилацетатом (4x100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили MgSO_4 , фільтрували та випарювали на ротормному випарнику, одержавши масло. Сире масло розчиняли у дихлорметані (400мл) та охолоджували до -78°C. Озон продували у реакційну суміш до появи блакитного кольору для видалення слідів забруднення (6E)(3S)-3,7-диметил-окта-1,6-дієном. Диметилсульфід (5мл) додавали та реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли та сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 20% етилацетатом у гексані, одержавши масло. Масло розчиняли у ефірі (100мл) та екстрагували 10% NaOH (2×25мл). Водні шари об'єднували та екстрагували ефіром (50мл). Водний шар охолоджували до 0°C та підкислювали HCl. Кислотний шар екстрагували етилацетатом (3×100мл) та об'єднані екстракти сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику, одержавши 154 як масло (6,86г, 54%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,40-2,25 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,11 (m, 8H), 0,87-0,84 (m, 6H); [α]_D = -11,4 (с 1 у CHCl₃).

(4R,5S)-4-метил-3-((R)-4-метил-нонаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 155

Сполуку 154 (6,504г, 37,76ммоль) розчиняли у ТГФ (95мл) та охолоджували до 0°C. Триетиламін (19,74мл, 141,6ммоль) додавали краплями, а потім краплями додавали триметилацетилхлорид (6,98мл, 56,64ммоль). Густу білу суспензію перемішували при 0°C протягом 90 хвилин. Додавали LiCl (1,86г, 41,54ммоль), (4R)-4-метил-5-феніл-1,3-оксазолідин-2-он (6,824г, 38,51ммоль) та ТГФ (70мл) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Розчинник випарювали. Тверді речовини переносили у етилацетат, відфільтровували та промивали рясно етилацетатом. Фільтрат промивали водою (2×50мл) та розсолем. Органічну фазу сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику. Сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 10% етилацетатом у гексанах, одержавши 155 як масло (10,974г, 88%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,35 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,66 (d, J=7,33Гц, 1H), 4,76 (квінтет, J=7,03Гц, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 8H); [α]_D = -11,4 (с 1 у CHCl₃).

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-деканової кислоти 156

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення трет-бутилового естеру (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-октанової кислоти 122, одержавши трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-деканової кислоти 156 як масло (0,668г, 90%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,63 (d, J=7,33Гц, 1H), 4,74 (квінтет, J=6,84Гц, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,68 (dd, J=16,4, 9,77Гц, 1H), 2,41 (dd, J=16,6, 4,88Гц, 1H), 1,68 (квінтет, J=6,6Гц, 1H), 1,50-1,32 (m, 10H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 9H);

МС (APCI) m/z 348 (M⁺-97,100%); [α]_D = +18,8 (с 1 у CHCl₃).

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((R)-2-метил-гептил)-янтарної кислоти 157

Сполуку 156 (5,608 г, 12,59ммоль) розчиняли у ТГФ/Н₂O (60мл/14мл) та охолоджували до 0°C. Об'єднували LiOH (1 г, 18,89мл) та Н₂O₂ (35%, 4,45мл, 50,4ммоль) і додавали далі до реакційної суміші краплями. Тримати температуру менше 5°C.

Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин та гасили Na₂SO₃ (6,3г) і додавали краплями NaHSO₃ (3,4г) у 50мл Н₂O. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин та шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×100мл) та об'єднані екстракти сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику, одержавши масло. Сирий матеріал розчиняли у етилацетаті (10мл) та додавали краплями до гептану (250мл). Суспензію перемішували протягом 20 хвилин та тверді речовини фільтрували і промивали гептаном. Фільтрат промивали 60°C водою (100мл), сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику, одержавши 157 як масло (3,52г), матеріал використовували безпосередньо на наступному етапі.

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-метил-деканової кислоти 158

Сполуку 157 (3,52г, 12,3ммоль) розчиняли у безводному ТГФ (123мл) та охолоджували до 0°C. Борандиметилсульфідний комплекс (10М, 3,69мл) додавали краплями та реакційну суміш далі нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили MeOH (20мл), доданим краплями. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин та розчинник випарювали на роторному випарнику. Сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 20% етилацетатом у гексанах, одержавши 158 (2,28г, 68%) як масло.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,65-3,59 (m, 1H), 3,43 (dd, J=11,1, 6,96Гц, 1H), 2,31 (dd, J=14,9, 7,57Гц, 1H), 2,21 (dd, J=15,1, 5,62Гц, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 4H), 1,07-1,13 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 1H), 0,86-0,84 (m, 6H);

МС (APCI) m/z 216 (M⁺-56,100%).

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-деканової кислоти 159

Сполуку 158 (2,27г, 8,33ммоль) розчиняли у дихлорметані (30мл) та охолоджували до 0°C. Тозилхлорид (1,91г, 10,0ммоль) та каталітичний DMAP додавали, а потім краплями додавали триетиламін (2,55мл, 18,33ммоль). Реакційну суміш далі перемішували при 0°C протягом 18 годин. Розчинник випарювали на роторному випарнику (видаляли при зниженому тиску) та сирий матеріал промивали етилацетатом і фільтрували. Тверді речовини промивали етилацетатом та фільтрат промивали 0,5 Н HCl (20мл), розсолем (30мл), сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику. Масло хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 5% етилацетатом у гексанах з градієнтом до 10% етилацетату у гексанах, одержавши 159 (3,399г, 96%) як масло.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,75 (d, J=8,30Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,30Гц, 2H), 3,99 (dd, J=9,65, 3,54Гц, 1H), 3,89 (dd, J=9,52, 5,37Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (dd, J=14,7, 6,23Гц, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10 (dd, J=14,9, 6,35Гц, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,17 (m, 3H), 1,08-0,81 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 6H); [α]_D = -10,1 (с 1 у CHCl₃).

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-азидометил-5-метил-деканової кислоти 160

Сполуку 159 (3,01г, 7,05ммоль), азид натрію (1,26г, 19,40ммоль) та ДМСО (12мл) об'єднували та гріли до 60°C протягом 3 годин, до реакційної суміші додавали етилацетат (100мл) та фільтрували. Тверді речовини

промивали етилацетатом (20мл) та фільтрат випарювали. Сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи 5% етилацетатом у гексанах, одержавши 160 як масло (1,86г, 89%).

Трет-бутиловий естер (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканової кислоти 161

Розчин сполуки 160 (1,86г, 6,25ммоль) у ТГФ (50мл) струшували з 5% Pd/C під воднем та тиском протягом 8 годин з трьома продувами воднем. Каталізатор відфільтровували та фільтрат випарювали. Сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи метанолом, одержавши 161 як масло (1,21г, 71%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,70 (dd, J=12,9, 4,40Гц, 1H), 2,54 (dd, J=12,7, 6,59Гц, 1H), 2,26 (dd, J=14,5, 6,96, 1H), 2,12 (dd, J=14,5, 6,47Гц, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,43 (s, 12H), 1,39-1,25 (m, 4H), 1,14-1,07 (m, 1H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 6H).

Приклад 15

(3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканова кислота

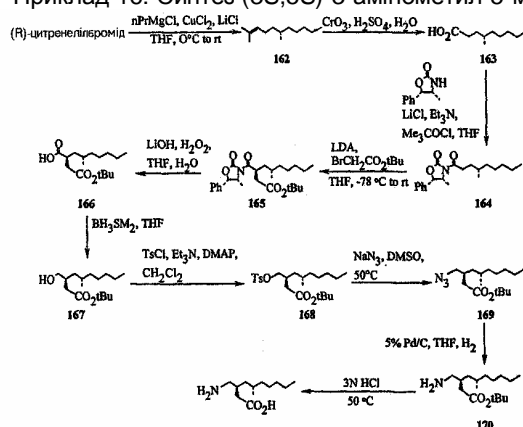
Сполуку 161 (1,20г, 4,44ммоль) гріли до 50°C у 3 Н HCl (30мл) протягом 4 годин. Розчинник випарювали та масло промивали з толуолом та випарювали. Сирий матеріал пропускали через іонообмінну колонку (Dowex 50WX8-100, сильнокислотна), елюючи водою, далі 0,5 Н NH₄OH.

Отримано (3S,5R)-3-амінометил-5-метил-деканову кислоту як білу тверду речовину (0,725г, 75%): Т.пл. = 174-175°C;

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,83 (dd, J=12,69, 4,88Гц, 1H), 2,70 (dd, J=13,1, 7,45Гц, 1H), 2,08 (d, J=6,59Гц, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,66 (m, 6H);

МС (APCI) m/z 215 (M⁺-, 10%), 174 (M⁺- 41, 100%); [α]_D = -5,7 (с 1,025 у H₂O).

Приклад 16: Синтез (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-деканової кислоти



Приклад 16

(S)-2,6-диметил-ундец-2-ен 162 розчин етерифікованого хлориду н-пропілмагнію (2,0М, 228мл) охолоджували до -20°C в атмосфері азоту. LiCl (3,87г, 91,25ммоль), CuCl₂ (6,13г, 45,63ммоль) та дистильований ТГФ (456мл) об'єднували та перемішували протягом 30 хвилин. Розчин Li₂CuCl₄ додавали через канюлю до реагенту Грин'єра та утворений розчин перемішували протягом 30 хвилин при -20°C. R-(-)-цитронелілбромід (50г, 228,1ммоль) розчиняли у ТГФ (60мл) та додавали краплями до розчину реагенту Грин'єра. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до -40°C та гасили NH₄Cl (насичений, 200мл), додаючи краплями. Шари розділяли та водний шар екстрагували ефіром (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику, одержавши масло. Сирий матеріал хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи гексанами, одержавши 162 як безбарвне масло (9,15г, 22%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 5,10-5,06 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34-1,23 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 11H).

(S)-4-метилнонанова кислота 163

Сполуку 162 (7,97г, 43,7ммоль) розчиняли у ацетоні (214мл) та охолоджували до 0°C. Реагент Джонса (CrC₃/H₂SO₄) (2,7М, 95мл) додавали краплями та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали до води/Na₂SO₄ (200мл) та водний шар екстрагували етилацетатом (4×100мл).

Об'єднані органічні екстракти сушили MgSO₄, фільтрували та випарювали на роторному випарнику, одержавши масло. Сире масло хроматографували на діоксиді силіцію, елюючи гексанами, одержавши 163 як масло (5,56г, 74%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,40-2,25 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,11 (m, 8H), 0,87-0,84 (m, 6H);

МС APCI m/z 170,9 (M⁺-, 100%).

(4R,5S)-4-метил-3-((S)-4-метил-нонаноїл)-5-феніл-оксазолідин-2-он 164

Використовували спосіб, подібний до використаного, для виготовлення сполуки 155, за винятком того, що (S)-4-метилнонанову кислоту 163 (5,56г, 32,27ммоль) використовували як реагент, одержавши 164 як масло (10,70г 100%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, J=6,59Гц, 2H), 5,64 (d, J=7,33Гц, 1H), 4,74 (квінтет, J=6,78Гц, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 8H).

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-((4R,5S)-4-метил-2-оксо-5-феніл-оксазолідин-3-карбоніл)-деканової кислоти 165

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення сполуки 156, одержавши 165 як тверду речовину (4,25г, 61%).

МС (APCI) m/z 446 (M⁺+1, 10%), 390 (M⁺-55, 100%, -tBu).

4-трет-бутиловий естер (S)-2-((S)-2-метил-гептил)-янтарної кислоти 166

Використовували спосіб, подібний до способу виготовлення сполуки 157, за винятком того, що естер 165 (8,42г, 18,89ммоль) використовували як реагент, одержавши 166 як масло (5,81г). Матеріал використовували безпосередньо на наступному етапі.

МС (APCI) m/z 285 (M^+ , 100%).

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-деканової кислоти 167

Використовували спосіб, подібний до використаного, для виготовлення сполуки 158, за винятком того, що використовували як реагент 4-трет-бутиловий естер (S)-2-((S)-2-метил-гептил)-янтарної кислоти 166 (5,78г, 20,18ммоль), одержавши 167 як масло (4,18г, 76%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,64-3,58 (m, 1H), 3,84-3,42 (d, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,26-1,18 (m, 8H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 6H);

МС (APCI) m/z 217 (M^+ -55,50%, -tBu).

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-деканової кислоти 168

Використовували спосіб, подібний до використаного, для виготовлення сполуки 159, за винятком того, що використовували як реагент трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-гідроксиметил-5-метил-деканової кислоти 167 (4,164г, 15,29ммоль), одержавши 168 як масло (4,17г, 64%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J=8,30\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=8,30\text{Гц}$, 2H), 3,97 (dd, $J=9,52$, 4,15Гц, 1H), 3,90 (dd, $J=9,52$, 5,13Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28, 2,19-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27-1,01 (m, 11H), 0,85 (t, $J=7,08\text{Гц}$, 3H), 0,76 (d, $J=6,35\text{Гц}$, 3H).

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-азидометил-5-метил-деканової кислоти 169 Використовували спосіб, подібний до використаного, для виготовлення сполуки 160, за винятком того, що використовували як реагент трет-бутиловий естер (3S,5S)-5-метил-3-(толуол-4-сульфонілоксиметил)-деканової кислоти 168 (4,155г, 9,74ммоль), одержавши 169 як масло (2,77г, 96%).

МС (APCI) m/z 270 (M^+ -27, 30%, - N_2), 214 M^+ -87, 100%, -tBu, - N_2).

Трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-амінометил-5-метил-деканової кислоти 170

Використовували спосіб, подібний до використаного для виготовлення сполуки 161 використовували за винятком того, що використовували як реагент трет-бутиловий естер (3S,5S)-3-азидометил-5-метил-деканової кислоти 169 (2,50г, 8,405ммоль), одержавши 170 як масло (1,648г, 72%).

МС (APCI) m/z 272 (M^+ +1, 100%).

Приклад 14

(3S,5S)-3-амінометил-5-метил-деканова кислота

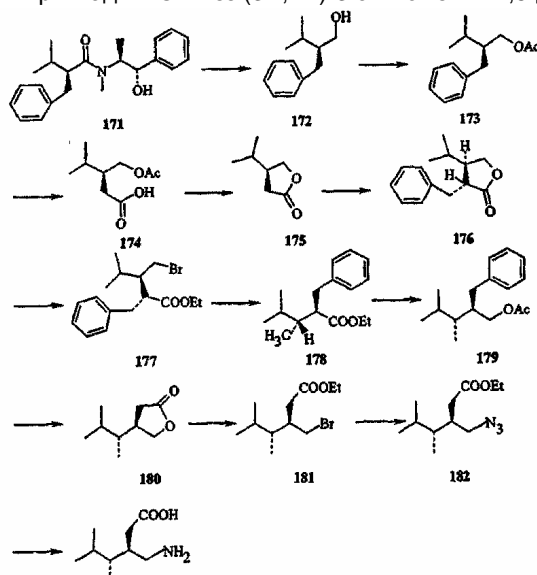
Використовували спосіб, подібний до способу, використаного у прикладі 15, за винятком того, що використовували як реагент трет-бутил-(3S,5S)-3-(амінометил)-5-метилдеканат 170 (1,6г, 6,00ммоль), одержавши приклад 16 як білу тверду речовину ("2%).

МС (APCI) m/z 272 (M^+ +1, 100%). Т.пл.=174-175 °C;

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 2,91 (dd, $J=12,9$, 3,91Гц, 1H), 2,83 (dd, $J=12,7$, 7,57Гц, 1H), 2,43 (dd, $J=15,6$, 3,17Гц, 1H), 2,19 (dd, $J=15,6$, 8,80Гц, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 7H), 1,78-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 6H), 0,66 (m, 6H);

МС (APCI) m/z 216 (M^+ , 100%), 214 (M^+ -1, 100%); $[\alpha]_D^{25} = +21,4$ (с 1 у MeOH).

Приклад 17: Синтез (3R,4R)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанової кислоти



Приклад 17

(S)-2-бензил-3-метил-бутан-1-ол 172

Реф. JACS 1997;119:6510. Амід 171.

Високопродуктивний спосіб синтезу (S)-2-бензил-3-метил-бутилового естеру оцтової кислоти 173 з 171

Н-бутиллітій (10М у гексані, 100мл, 1000ммоль, 3,9екв.) додавали до розчину діізопропіламіну (108,9г, 150,9мл, 1,076ммоль, 4,20екв.) у ТГФ (600мл), при -78°C. Утворений розчин перемішували протягом 10 хвилин та нагрівали до 0°C і тримали при цій температурі протягом 10 хвилин. Боран-аміачний комплекс (31,65г, 1,025ммоль та 4,0екв.) додавали одною порцією та суспензію перемішували при 0°C протягом 15 хвилин та при 23°C протягом 15 хвилин та далі охолоджували до 0°C. Розчин аміду 171 (86г, 256,41ммоль, 1екв.) у ТГФ

додавали до холодного гідриду через канюлю протягом 3 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом ночі, далі охолоджували до 0°C. Надлишок гідриду гасили повільним додаванням 3 Н HCl (700мл). Реакційну суміш ще розбавляли водною HCl (3N, 200мл) та розсолем, а далі екстрагували ефіром (4x15мл). Ефірний розчин концентрували до невеликого об'єму та додавали 200мл 2 Н NaOH і перемішували при 23°C протягом 2,5 годин. Ще додавали ефір та шари розділяли.

Водний шар насичували сіллю та екстрагували ефіром (3x200мл). Об'єднаний екстракт промивали розсолем та сушили сульфатом натрію. Залишок флеш-хроматографували (петролейний ефір, ефір-25% ефір-TEA), одержавши спирт 172,50г.

ЯМР (CDCl₃) δ 7,35-7,16 (m, 5H, C₆H₅), 3,55 (app. t, 2H, -CH₂OH), 2,71 (dd, 1H, ArCH₂CH-), 2,52 (dd, 1H, ArCH₂CH), 1,87 (m, 1H, CHCH(Me), 1,67 (m, 1H, CH(Me)₂), 0,98 (d, 3H, CH₃), та 0,96 (d, 3H, CH₃).

Зразок 3,3г залишали для аналізу, а залишок негайно ацетилювали (триетиламін 50мл, DMAP 4,6г, оцтовий ангідрид 32мл) протягом ночі при кімнатній температурі. Обробку супроводжували хроматографією на силікагелі, елюючи петролейним ефіром та далі 10% ефіром у петролейному ефірі, отримуючи 62г 173.

ЯМР (CDCl₃) δ 7,30-7,14 (m, 5H, C₆H₅), 3,98 (m, 2H, -CH₂OAc), 2,71 (dd, 1H, ArCH₂CH-), 2,51 (dd, 1H, ArCH₂CH), 1,99 (s, 3H, CH₃C=O), 1,82 (m, 1H, CHCH(Me) та CH(Me)₂), 0,97 (d, 3H, CH₃) та 0,95 (d, 3H, CH₃).

(S)-ацетоксиметил-4-метил-пентанова кислота 174 та (S)-4-ізопропіл-дигідро-фуран-2-он 175

Ацетат 173 (15г, 68,18ммоль) розчиняли у CH₃CN (150мл), тетрахлориді карбону (150мл) та воді для ВЕРХ (300мл) і перемішували. Додавали періодат натрію (262,50г, 1220ммоль), а потім хлорид рутенію (650мг, 3,136ммоль). Після перемішування протягом ночі це розбавляли ефіром та водою і фільтрували через шар целіту. Органічну частину відділяли та водну фазу далі екстрагували ефіром. Після сушки сульфатом магнію розчинник випарювали. Карбонат калію (42г) додавали до залишку та гріли під зворотним холодильником протягом ночі у метанолі (250мл) і охолоджували до кімнатної температури. Після випарювання, додавали воду для розчинення твердої речовини та додавали конц. HCl до pH 2. Додавали хлороформ та екстрагували протягом ночі. Органічну фазу відділяли, а водну далі екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні екстракти сушили, випарювали та продукт очищали на колонці з силікагелем та елюювали сполуку 20% ефіру у метиленхлориді. Фракції відстежували ТШХ, а плями визначали розчином I₂/KI. Фракції об'єднували, одержавши 4,6г лактону 175.

ЯМР (CDCl₃) δ 4,38 (dd, 1H, CH_aH_bO), 3,93 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 2,54 (dd, 1H, CH_cH_d C=O), 2,23 (m, 2H, CHCH(Me) та CH_cH_d C=O), 1,60 (m, 1H, CH(Me)₂), 0,92 (d, 3H, CH₃) та 0,85 (d, 3H, CH₃).

(3R,4R)-3-бензил-4-ізопропіл-дигідро-фуран-2-он 176

Біс(триметилсиліл)амід літію (1,0М розчин у ТГФ, 92мл, 92ммоль) додавали протягом 3-5 хвилин до розчину (S)-п-(2-пропіл)-γ-бутиролактону 175 (11,68г, 91,25ммоль) у сухому ТГФ 100мл при -78°C в атмосфері аргону, і перемішували протягом години та швидко додавали розчин бензилюдиду (21,87г, 100,37ммоль) у сухому ТГФ. Перемішування продовжували протягом 1,5 години та гасили при -78°C додаванням розчину розсолу, а потім етилацетату. Органічну фазу відділяли, а водну далі екстрагували ефіром. Хроматографія на силікагелі, елюючи спершу 5% метиленхлоридом у петролейному ефірі, а під кінець 10% ефіром у петролейному ефірі дала потрібну сполуку 11,6г, 58%.

ЯМР (CDCl₃) δ 7,19 (m, 5H, C₆H₅), 4,02 (app. t, 1H, CH_aH_bO), 3,87 (dd, 1H, CH_aH_bO), 2,98 (d, 2H, ArCH₂), 2,57 (q, 1H, BnCHC=O), 2,05 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1,55 (m, 1H, CH(Me)₂), 0,81 (d, 3H, CH₃) та 0,72 (d, 3H, CH₃).

Етиловий естер (2R,3R)-2-бензил-3-бромметил-4-метил-пентанової кислоти 177

Лактон 176 (6,5г, 29,8ммоль) розчиняли у абсолютному етанолі (80мл) та охолоджували на льодяній бані. Безводний HBr продавали через розчин протягом 1 години та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, витримуючи реакційну суміш у сухій атмосфері. Її виливали у охолоджену льодом суміш петролейного ефіру та розсолу. Органічну фазу відділяли, а водну далі екстрагували петролейним ефіром. Об'єднаний органічний розчин промивали повторно холодною водою та сушили. Розчинник видаляли під вакуумом, одержавши сиру сполуку, 7,0г.

ЯМР (CDCl₃) δ 7,27 (m, 5H, C₆H₅), 4,02 (m, 2H, CH₃C H₂O), 3,70 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 3,55 (dd, 1H, CH_aH_bBr), 2,97 (m, 2H, ArCH₂), 2,83 (q, 1H, BnCHC=O), 2,11 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1,97 (m, 1H, CH(Me)₂), 1,10 (t, 3H, CH₃C H₂O), 0,96 (d, 3H, CH₃) та 0,93 (d, 3H, CH₃).

Етиловий естер (2R,3R)-2-бензил-3,4-диметил-пентанової кислоти 178

Броместер 177 (7,25г, чистота приблизно 80% у етанолі (100мл) з вмістом триетиламіну (3,2мл) гідрували протягом ночі у присутності 20% Pd/C (1,0г), фільтрували через шар целіту та брикет промивали етанолом. Розчинник випарювали та залишок переносили у ефір, після чого відділяли твердий (Et₃N.HCl). Тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували та операцію повторювали до позбавлення від усього гідрохлориду. Продукт хроматографували на колонці з силікагелем, елюючи петролейним ефіром, одержавши потрібну дебромовану сполуку 3,35г.

ЯМР (CDCl₃) δ 7,21 (m, 5H, C₆H₅), 3,95 (m, 2H, CH₃CH₂O), 2,85 (m, 2H, ArCH₂), 2,64 (q, 1H, BnCHC), 1,85 (m, 1H, CHCH(Me)₂), 1,62 (m, 1H, CH(Me)₂), 1,05 (t, 3H, CH₃CH₂O), 0,95 (d, 3H, CH₃) 0,84 (d, 3H, CH₃) та 0,82 (d, 3H, CH₃).

МС дала 290 (M+CH₃CN), 249 (M+1) та інші при 203.

Далі елювання ефіром дало лактон (2,25г), який перенесено з попереднього етапу.

(2R,3R)-2-бензил-3,4-диметил-пентиловий естер оцтової кислоти 179

Етиловий естер 178 (3,20г, 12,85ммоль) розчиняли у безводному ефірі та охолоджували на льодяній бані в інертній атмосфері. Алюмогідрид літію (500мг, 13,15ммоль) додавали та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Надлишок алюмогідрид літію розкладали обережним додаванням етилацетату, поки реакційну суміш перемішували на льодяній бані. Насичений сульфат натрію обережно додавали для коагуляції оксиду алюмінію, який відділяли при кімнатній температурі як білий осад. Реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом та безводний сульфат натрію додавали для осушення суміші. Після фільтрування розчин концентрували, одержавши масло 3,0г.

Матеріал (3,0г) розчиняли у дихлорметані (30мл) та додавали триетиламін (2,5мл), DMAP (200мг) та оцтовий ангідрид (1,5мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та розбавляли ефіром. Ефір розчин промивали водою, 1 Н HCl, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, розсолем та сушили. Розчин концентрували під вакуумом, одержавши ацетокси-сполуку 179 3,16г.

ЯМР (CDCl_3) δ 7,19 (m, 5H, C_6H_5), 4,03 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,69 (m, 2H, ArCH_2), 2,09 (m, 1H, $\text{BnCHC H}_2\text{O}$), 2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 1,68 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1,23 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,87 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_2$), 0,84 (d, 3H, CH_3) та 0,81 (d, 3H, CH_3).

(R)-4-((R)-1,2-диметил-пропіл)-дигідро-фуран-2-он 180

До розчину ароматичної сполуки 179 (5,0г, 20,16ммоль) у ацетонітрилі для ВЕРХ (60мл), тетрахлориді карбону (60мл) та воді (120мл) додавали періодат натрію (86,24г, 403,32ммоль, 20екв.), а потім RuCl_3 (414мг, 10ммоль%). Суміш енергійно перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та розбавляли метиленхлоридом (400мл). Суміш фільтрували через шар целіту для видалення твердого осаду. Органічну частину відділяли, а водну далі екстрагували метиленхлоридом. Далі об'єднані органічні порції концентрували, залишок розчиняли у ефірі та переносили у колонку Florisil. Сполуку елюювали 3% метанолом у ефірі, випарювали до пасти, яку розчиняли у метанолі (100мл). Карбонат калію (8,0г) додавали та суміш гріли під зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчинник випарювали та твердий залишок розчиняли у воді. рН доводили до 2 обережним додаванням концентрованої HCl, охолоджуючи на бані вода/лід та перемішували. Хлороформ (200мл) додавали до розчину та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяли, а водну частину далі екстрагували хлороформом. Після сушки, розчинник випарювали, одержавши лактон 180 5,0г.

ЯМР (CDCl_3) δ 4,36 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3,85 (app. t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2,46 (m, 2H, $\text{CH}_c\text{H}_d\text{C=O}$), 2,13 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{C=O}$), 1,60 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,35 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 0,86 (d, 3H, CH_3) та 0,72 (t, 3H, CH_3).

Етиловий естер (3R,4R)-3-бромметил-4,5-диметил-гексанооктанової кислоти 181

Лактон 180 (5,0г) розчиняли у абсолютному етанолі (25мл) та продували аргонном, охолоджуючи на бані вода/лід, продували через суміш протягом 45 хвилин безводний газуватий HBr та тримали при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали у воду з льодом та сіллю та гексан. Органічну фазу відділяли, а водну далі екстрагували гексаном. Об'єднаний органічний екстракт сушили та випарювали. Флеш-хроматографія 10% ефіром у петролейному ефірі на колонці з силікагелем дала броместер 181 3,54г.

ЯМР (CDCl_3) δ 4,14 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{H}_2\text{O}$), 3,60 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 3,41 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 2,54 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2,44 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2,22 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$), 1,67 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,37 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,26 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{C H}_2\text{O}$), 0,94 (d, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,81 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH}$) та 0,79 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH}$).

Етиловий естер (3R,4R)-3-азидометил-4,5-диметил-гексанооктанової кислоти 182 та (3R,4R)-3-амінометил-4,5-диметил-гексанова кислота з прикладу 17

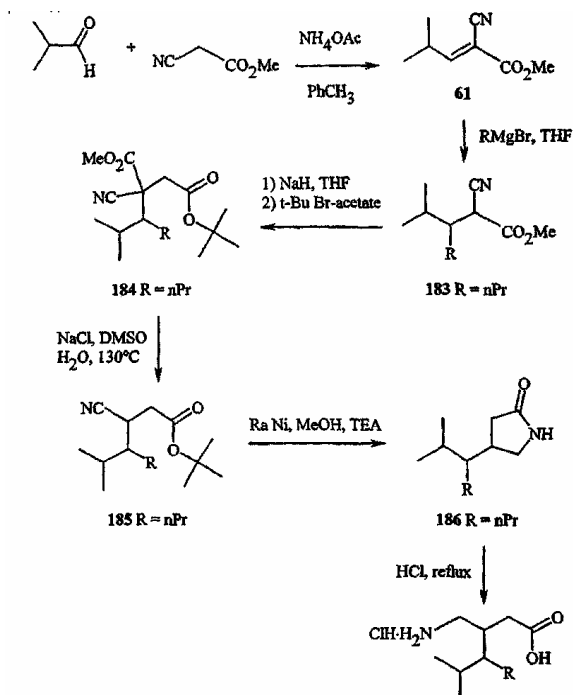
Броместер 181 (3,54г, 13,34ммоль), азид натрію (1,04г, 16,13ммоль) у безводному диметилформаміді (8,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (16мл) та гексан, органічну частину відділяли, а водну частину далі екстрагували гексаном, сушили та випарювали, одержавши азидоестер 3,0г.

ЯМР (CDCl_3) δ 4,14 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{H}_2\text{O}$), 3,48 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}_3$), 3,21 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{N}_3$), 2,34 (m 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2,20 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}_3$), 1,60 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$). Сполуку гідрували (HPL, 66480 \times 100). Гідрований сирий продукт розчиняли у 6 Н HCl та гріли під зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник випарювали під вакуумом, а залишок азеотропно переганяли з толуолом. Сирий продукт далі очищали хроматографією на іонообмінній колонці (Dowex 50Wb x 8-100), промивали до нейтральності елюенту водою для ВЕРХ, а потім елюювали сполуку 0,5 Н розчином NH_4OH . Кристалізація продукту з метанолу дала 720мг.

ЯМР (CD_3OD) δ 3,04 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}_2$), 2,82 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}_2$), 2,52 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2,40 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C=O}$), 2,07 (m, 1H, $\text{O=CCH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$), 1,67 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,35 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,97 (d, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,88 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH}$) та 0,83 (d, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH}$). $[\alpha]_D$ -5,3 (c, MeOH, 1,9мг/мл). Аналіз: розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C 62,39, H 11,05, N 8,08. Знайдено C 62,01, H 11,35, N 7,88.

МС виявила іони при 215 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$), 197 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 174 ($\text{M}+\text{H}^-$). Аналіз похідного з оберненою фазою ВЕРХ, Hipersil BDS C_{18} 5 мікрон та рухомою фазою 50/50 CH_3CN -вода з вмістом 0,1% TFA дав чистоту 99,93% при часі затримки 8,21 хвилин.

Приклади 18-20: Синтез 3-амінометил-4-ізопропіл-гептанової кислоти



Приклад 18 R=nPr

Приклад 19 R=nBu

Приклад 20 R=Et

Метилловий естер 2-ціано-4-метил-2-пентенової кислоти 61

Розчин ізомасляного альдегіду (30,0г, 416ммоль), метил-ціано-ацетату (20,6г, 208ммоль), гідроксиду амонію (3,2г, 41,6ммоль) та оцтової кислоти (5,0г, 83,2ммоль) у 500мл толуолу гріють під зворотним холодильником з пасткою Дина-Старка протягом 12 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури та екстрагують насиченим NaHSO_3 (3×100мл), насиченого NaHCO_3 (3×100мл) та 100мл розсолу. Органічний шар сушать Na_2SO_4 та випарюють розчинник. Залишкове масло переганяють під високим вакуумом (0,5мм Hg , Т.кип. = 115-120°C), одержавши 28,8г метилового естеру 2-ціано-4-метил-2-пентенової кислоти 61 як масло (90% вихід).

Метилловий естер 2-ціано-3-ізопропіл-гексанооктанової кислоти 183

2,0М розчин хлориду пропілмагнію у Et_2O (9,8мл, 19,6ммоль) додають до розчину 2-ціано-4-метил-2-пентенової кислоти (3,0г, 19,6ммоль) у 50мл ТГФ, що охолоджують на бані сухий лід/ізопропанол до -40°C під аргоном. Розчин перемішують протягом 4 годин та реакційну суміш гасять додаванням 50мл насиченого KH_2PO_4 . ТГФ випарюють та залишкове масло хроматографують на силікагелі під тиском середовища, елюючи 50% дихлорметаном у гексані. Вихід - 1,9г (50%) метилового естеру 2-ціано-3-ізопропіл-гексанооктанової кислоти як масло.

4-трет-бутиловий, 1-метилловий естер 2-ціано-2-(1-ізопропіл-бутил)-янтарної кислоти 184

Розчин метилового естеру 2-ціано-3-ізопропіл-гексанооктанової кислоти (1,9г, 9,6ммоль) у 10мл ТГФ додають до кашки NaNH (промивали гексаном, 0,23г, 9,6ммоль) у 20мл ТГФ, що охолоджують на бані вода/лід під аргоном. Розчин перемішують протягом 10 хвилин та додають трет-бутил бромацетат (2,1г, 10,6ммоль). Розчин нагрівають до кімнатної температури. Через 12 годин, реакційну суміш гасять додаванням 50мл насиченого KH_2PO_4 та випарюють ТГФ. Органічні продукти екстрагують у Et_2O (3×50мл) та поєднані органічні шари сушать MgSO_4 . Розчинник випарюють та залишкове масло хроматографують під тиском середовища на силікагелі у 25% гексані у дихлорметані. Вихід 4-трет-бутилового, 1-метилового естеру 2-ціано-2-(1-ізопропіл-бутил)-янтарної кислоти = 1,3г (42%) як масло.

Трет-бутиловий естер 3-ціано-4-ізопропіл-гептанової кислоти 185

Суміш 4-трет-бутилового, 1-метилового естеру 2-ціано-2-(1-ізопропіл-бутил)-янтарної кислоти (1,3г, 4,2ммоль), NaCl (0,25г, 4,2ммоль) та води (0,15г, 8,3ммоль) у 25мл ДМСО нагрівають до 130°C протягом 12 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють 100мл розсолу. Органічні продукти екстрагують у Et_2O (3×50мл). Органічні шари об'єднують та промивають 50мл води та 50мл розсолу. Сушка сульфатом натрію та випарювання розчиннику дають 0,8г (75% вихід) трет-бутилового естеру 3-ціано-4-ізопропіл-гептанової кислоти як масло.

4-(1-ізопропіл-бутил)-2-піролідон 186

Трет-бутиловий естер 3-ціано-4-ізопропіл-гептанової кислоти (0,8г, 3,2ммоль) відновлюють під тиском водню 50фунт/дюйм² у MeOH з вмістом TEA та RaNi . Коли поглинається теоретична кількість водню, каталізатор видаляють фільтруванням та розчинник випарюють, одержавши 0,6г (100% вихід) 4-(1-ізопропіл-бутил)-2-піролідону як масло.

Приклад 18:

3-амінометил-4-ізопропіл-гептанова кислота

4-(1-ізопропіл-бутил)-2-піролідон (0,6г, 2,3ммоль) гріють під зворотним холодильником у 50мл 6,0М HCl протягом 12 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та фільтрують через целіт. Фільтрат випарюють та твердий залишок перекристалізують з MeOH /етилацетату. Вихід 0,035г (6% вихід) 3-

амінометил-4-ізопропіл-гептанової кислоти як гідрохлориду, Т.пл. 160-170°C.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H), 1,30 (m, 5H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H).

МС (APCI, CH_3CN , H_2O) 201 (M^+ , 100%).

Приклад 19:

3-амінометил-4-ізопропіл-октанова кислота

Виготовлено способом з прикладу 18. Вихід = 0,13г (15%) 3-амінометил-4-ізопропіл-октанової кислоти.

Т.пл. = 160-170°C,

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H), 1,30 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,95 (m, 2H).

МС (APCI, CH_3CN , H_2O) 198 (M^+ , 100%), 216 (M^+ , 50%).

Приклад 20:

3-амінометил-4-ізопропіл-гексанова кислота

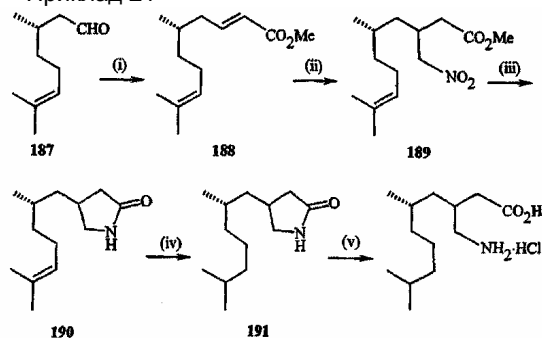
Виготовлено способом з прикладу 18. Вихід = 0,11г (42%) 3-амінометил-4-ізопропіл-гексанової кислоти.

Т.пл. = 170-180°C.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 0,9 (m, 9H), 1,18 (m, 1H), 1,39 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 2H).

МС (APCI, CH_3CN , H_2O) 188 (M^+ , 100%).

Приклад 21



Приклад 21

$\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{PPh}_3$, ТГФ, 40°C; (ii) MeNO_2 , DBU; (iii) нікель Ренея, H_2 , MeOH ; (iv) Pd-C , MeOH , H_2 ; (v) 6 Н HCl

Синтез ненасиченого естеру 188

(S)-(-)-цитронелаль 187 (2,0мл, 11,03ммоль) перемішували при 40°C у сухому тетрагідрофурани (30мл) метил-трифенілфосфоранілденацетатом (3,69г, 11,03ммоль). Через 8 годин суміш охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли під вакуумом та залишок перемішували з n-пентаном (50мл). Через 1 годину твердий продукт видаляли фільтруванням та розчинник видаляли під вакуумом, одержавши масло, яке очищали флеш-хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат:гептан 1:9), одержавши 2,05г (88%) 188 як прозоре масло.

^1H ЯМР (400МГц) (CDCl_3) δ 0,90 (3H, d, $J=6\text{Гц}$); 1,12-1,40 (2H, m); 1,60 (3H, s); 1,62 (1H, m); 1,68 (3H, s); 2,01 (3H, m); 2,21 (1H, m); 3,73 (3H, s); 5,08 (1H, m); 5,82 (1H, d, $J=16\text{Гц}$); 6,94 (1H, m).

МС (CI^+) (m/z):

211 (MH^+ , 75%), 179 (78%), 151 (100%). ІЧ (тонка плівка) (cm^{-1}): 1271, 1436, 1728, 2917.

Синтез нітроестеру 189

Естер 188 (2,02г, 9,6ммоль) розчиняли у нітродметані (25мл) з 1,8-діазицикло[5,4,0]ундец-7-еном (1,44мл, 9,6ммоль) та перемішували при кімнатній температурі. Через 23 годин суміш розбавляли діетиловим етером (150мл) та промивали водою (50мл), а далі 2 Н HCl (50мл). Органічну фазу збирали, сушили (MgSO_4) та розчинник видаляли під вакуумом. Залишок очищали флеш-хроматографією (діоксид силіцію, етилацетат:гептан 3:7), одержавши 2,26г (87%) 189 як прозоре масло. Помічено, що ці та усі наступні сполуки є еквімолярними сумішами 2 діастереоізомерів.

^1H ЯМР (400МГц) (CDCl_3) δ 0,90 (2x3H, корн d, $J=6\text{Гц}$); 1,09-1,58 (10H, m); 1,602 (6H, s); 1,685 (6H, s); 1,94 (4H, m); 2,42 (4H, m); 2,66 (2H, m); 3,70 (6H, s); 4,42 (4H, m); 5,07 (2H, m).

МС (CI^+) (m/z): 272 (MH^+ , 90%), 240 (100%), 151 (100%).

ІЧ (тонка плівка) (cm^{-1}) ν : 1554, 1739, 2918.

Синтез лактаму 191

Нітроестер 189 (2,09г, 7,7ммоль) розчиняли у метанолі (75мл) та струшували з нікелем Ренея (каталітичний, попередньо промивали водою та далі метанолом) в атмосфері водню протягом (39фунт/дюйм²) при 35°C. Через 17 годин суміш фільтрували через целіт. Розчинник видаляли під вакуумом, одержавши масло. ^1H ЯМР виявив часткове відновлення подвійного зв'язку, так що це переносили без подальшої очистки. Зразок цього частково відновленого продукту (440мг, 2,1ммоль) розчиняли у метанолі (40мл) та струшували протягом 5% Pd-C в атмосфері водню протягом. Через 18 годин каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, отримуючи 442мг (99% від частково відновленого матеріалу) як прозоре масло, що не потребувало очистки. Помічено, що ці та усі наступні сполуки є еквімолярними сумішами 2 діастереоізомерів.

^1H ЯМР (400МГц) (CDCl_3) δ : 0,88 (18H, m); 1,04-1,58 (20H, m); 1,96 (2H, m); 2,40 (2H, m); 2,58 (2H, m); 2,98 (2H, m); 3,45 (2H, m); 5,82 (2H, br s).

МС (CI^+) (m/z): 212 (MH^+ , 100%).

Синтез прикладу 21

Лактам 191 (428мг, 2,0ммоль) гріли під зворотним холодильником у 6 Н HCl (20мл). Через 5 годин суміш охолоджували до кімнатної температури та промивали дихлорметаном (2x10мл). Водну фазу збирали та розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у воді (10мл) та сушили сублімацією, одержавши 382мг

(71%) прикладу 34 як білу тверду речовину. Помічено, що ці та усі наступні сполуки є еквімолярними сумішами 2 діастереоізомерів.

^1H ЯМР (400МГц) (d_6 -ДМСО) δ 0,82 (18H, m); 0,95-1,55 (20H, m); 2,05-2,45 (6H, m); 2,75 (4H, m); 7,98 (6H, br s).

МС (Cl^+) (m/z): 230 ($[\text{MH}-\text{HCl}]^+$ 90%), 212 (100%).

Мікроаналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$: C 58,74; H 10,62; N 5,27. Знайдено: C 58,46; H 10,50; N 5,33.

Для фахівців, використання (R)-(+)-цитронелалю дасть сполуки зі C5-стереобудовою, протилежною прикладу 21.