

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **203443**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **352431**

(22) Data zgłoszenia: **31.05.2000**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:
31.05.2000, PCT/US00/15070

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:
21.12.2000, WO00/76958
PCT Gazette nr 51/00

(51) Int.Cl.

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 229/30 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(54)

**Monopodstawiony kwas 3-propylo- γ -aminomasłowy,
kompozycja farmaceutyczna zawierająca ten związek i zastosowanie**

(30) Pierwszeństwo:

10.06.1999,US,60/138,485

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

25.08.2003 BUP 17/03

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.10.2009 WUP 10/09

(73) Uprawniony z patentu:

**WARNER-LAMBERT COMPANY LLC,
Morris Plains,US**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**Thomas Richard Belliotti,Saline,US
Justin Stephen Bryans,Balsham,GB
Ihoezo Victor Ekhato,West Chester,US
Augustine Tobi Osuma,Ann Arbor,US
Robert Michael Schelkun,Milan,US
Andrew John Thorpe,Ann Arbor,US
Lawrence David Wise,Ann Arbor,US
David Juergen Wustrow,Ann Arbor,US
Po-Wai Yuen,Ann Arbor,US
Jacob Bradley Schwarz,Ann Arbor,US**

(74) Pełnomocnik:

**Skulimowska-Makówka Iwona,
Rzecznik Patentowy, POLSERVICE,
Kancelaria Rzeczników Patentowych Sp. z o.o.**

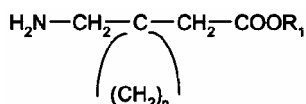
PL 203443 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest monopodstawiony kwas 3-propylo- γ -aminomasłowy, kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy, kompozycja farmaceutyczna zawierająca ten związek i zastosowanie tego związku do wytwarzania leku do leczenia epilepsji, ataków omdleń, hipokinezy, zaburzeń czaszkowych, zaburzeń neurodegeneracyjnych, depresji, lęku, lęku panicznego, bólu, zaburzeń neuropatologicznych, zapalenia stawów, zaburzeń snu, zespołu nadwrażliwości jelita grubego (IBS) i uszkodzeń żołądka.

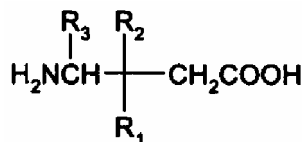
Tło wynalazku

Związki o wzorze I



w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy i n wynosi 4, 5 lub 6 są znane z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4024175 i jego oddzielnego opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4087544. Ujawnionymi zastosowaniami są: efekt ochronny przeciwko kurczom indukowanym przez tiotsemikarbazyd; działanie ochronne przeciwko kurczom kardiazolowym; chorobom mózgu, epilepsji, atakom omdleń, hipokinezie, i uszkodzeniom czaszki; i polepszenie funkcji mózgu. Związki są przydatne u pacjentów w podeszłym wieku.

Związki o wzorze



lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól, gdzie R_1 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową mającą od 1 do 6 atomów węgla, fenyl lub cykloalkil mający od 3 do 6 atomów węgla; R_2 oznacza atom wodoru lub metyl; i R_3 oznacza atom wodoru, lub karboksyl, są znane z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5563175 i jego różne zgłoszenia podzielone.

Streszczenie wynalazku

Związkiem według niniejszego wynalazku jest monopodstawiony kwas 3-propylo- γ -aminomasłowy, kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość jako związku aktywnego, kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól i farmaceutycznie dopuszczalny nośnik.

Przedmiotem wynalazku również jest zastosowanie związku według wynalazku, kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do wytwarzania leku do leczenia epilepsji, ataków omdleń, hipokinezy, zaburzeń czaszkowych, zaburzeń neurodegeneracyjnych, depresji, lęku, lęku panicznego, bólu, zaburzeń neuropatologicznych, zapalenia stawów, zaburzeń snu, zespołu nadwrażliwości jelita grubego (IBS) i uszkodzeń żołądka.

Ponieważ aminokwasy są amfoterycznymi, farmakologicznie zgodnymi solami, gdy R oznacza atom wodoru, mogą być solami odpowiednich kwasów nieorganicznych lub organicznych, np., chlorowodorowego, siarkowego, fosforowego, octowego, szczawiowego, mlekowego, cytrynowego, jabłkowego, salicylowego, malonowego, maleinowego, bursztynowego, i askorbinowego. Rozpoczynając od odpowiednich wodorotlenków lub węglanów, powstają sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, np., sodu, potasu, magnezu, lub wapnia. Można również wytwarzać sole z czwartorzędowymi jonami amoniowymi, np., z jonem tetrametylo-amoniowym.

Przedleki związku według niniejszego wynalazku można wytwarzać. Estry aminoacylo-glikolowe i mlekowe są znane jako przedleki aminokwasów (Wermuth C. G., Chemistry and Industry, 20 1980:433-435). Grupa karbonylowa aminokwasów może być estryfikowana znanymi sposobami. Przedleki i miękkie leki są znane w dziedzinie (Palomino E., Drugs of the Future, 1990; 15 (4):361368). Ostatnie dwa źródła dołączają się niniejszym jako odnośniki.

Skuteczność doustnie podawanego leku zależy od skutecznego transportu leku przez nabłonek śluzówki i jego stabilności w krążeniu jelitowo-wątrobowym. Leki, które są skuteczne po pozajelitowym podawaniu, lecz mniej skuteczne doustnie, lub których czas półtrwania w osoczu jest uważany za zbyt krótki, mogą być chemicznie modyfikowane do postaci przedleku.

Przedlek jest lekiem, który został chemicznie zmodyfikowany i może być biologicznie nieaktywny na jego miejscu działania, lecz który może być zdegradowany lub zmodyfikowany przez jeden lub więcej enzymatycznych lub innych procesów *in vivo* do macierzystej formy bioaktywnej.

Taki chemicznie zmodyfikowany lek lub przedlek powinien mieć inny farmakokinetyczny profil niż macierzysty, pozwalając na łatwiejszą absorpcję przez nabłonek śluzówki, lepsze komponowanie i/lub rozpuszczalność soli, polepszoną trwałość układową (np. dla wzrostu czasu półtrwania w osoczu). Te chemiczne modyfikacje mogą być

1) estrową lub amidową pochodną, która może być odcinana przez, np., esterazy lub lipazy. Dla pochodnych estrowych, ester pochodzi z ugrupowania kwasu karboksylowego cząsteczki leku znanymi sposobami. Dla pochodnych amidowych, amid może pochodzić z ugrupowania kwasu karboksylowego lub ugrupowania aminowego cząsteczki leku znanymi sposobami.

2) peptydami, które mogą być rozpoznawane przez specyficzne lub niespecyficzne proteazy. Peptyd może być sprzężony z cząsteczką leku przez tworzenie wiązania amidowego z ugrupowaniem aminy lub kwasu karboksylowego cząsteczki leku znanymi sposobami.

3) pochodne gromadzące się w miejscu działania przez selekcję na błonie postaci przedleku lub zmodyfikowanej postaci przedleku,

4) dowolną kombinacją 1 do 3.

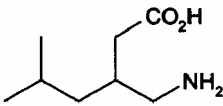
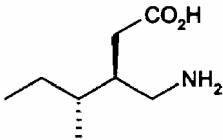
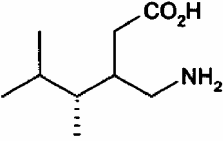
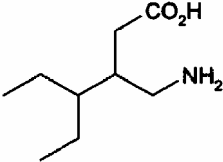
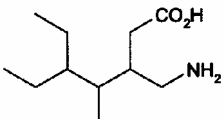
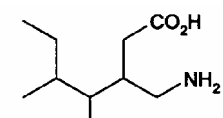
Obecne badania na zwierzętach wykazały, że doustna absorpcja pewnych leków może wzrosnąć przez wytworzenie „miękkich” czwartorzędowych soli. Czwartorzędowa sól jest nazwana „miękką” czwartorzędową solą, ponieważ inaczej niż normalne czwartorzędowe sole, np., $R-N^+(CH_3)_3$, może uwalniać czynny lek przy hydrolizie.

„Miękkie” czwartorzędowe sole mają przydatne fizyczne właściwości w porównaniu z podstawowym lekiem lub jego solami. Rozpuszczalność w wodzie może być większa w porównaniu z innymi solami, takimi jak chlorowodorek, lecz ważniejsza może być zwiększona absorpcja leku z jelit. Zwiększona absorpcja jest prawdopodobnie spowodowana faktem, że „miękka” czwartorzędowa sól ma właściwości surfaktantowe i jest zdolna do tworzenia miceli i niezjonizowanych par jonowych z kwasami żółciowymi, itp., które są zdolne do penetracji nabłonka jelit bardziej skutecznie. Przedlek, po absorpcji, jest gwałtownie hydrolizowany z uwalnianiem czynnego macierzystego leku.

Związek według niniejszego wynalazku może występować w postaciach niesolwatowanych jak też solwatowanych, w tym postaciach uwodnionych. W ogólności, postaci solwatowane, w tym uwodnione, są równoważne niesolwatowanym i mają być obejmowane zakresem niniejszego wynalazku.

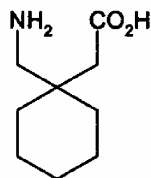
Test wiązania radioligandu z użyciem [3H]gabapentyny i podjednostki $\alpha_2\delta$ pochodzącej z tkanki mózgu świni użyto (patrz N. S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., „The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the 0126 Subunit of a Calcium Channel”, J. Biol. Chem., 1996; 271:5879-5776).

Tablica 1

Struktura	Wiązanie [^3H]GBP (IC_{50} , nM)	% ochrony przeciwdrgawkowej	
		1 godz.	2 godz.
	0,218		100
	1,8	0	0
	0,04	80	100
	0,206	0	20
	Badane	0	20
	0,092	60	100

Tablica 1 powyżej pokazuje powinowactwo wiązania związków według wynalazku do podjednostki $\alpha_2\delta$.

Związek według wynalazku porównuje się z Neurontinem®, sprzedawanym lekiem skutecznym w leczeniu takich zaburzeń jak epilepsja. Neurontin® jest kwasem 1-(aminometylo)-cyklo-heksanooctowym o wzorze strukturalnym



Gabapentyna (Neurontin®) jest około 0,10 do 0,12 μM w tym teście. Związki według niniejszego wynalazku powinny, więc wykazywać farmakologiczne właściwości porównywalne lub lepsze niż gabapentyna. Np., jako środki na konwulsje, lęk i ból.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest także lecznicze zastosowanie związku mimetycznego jako środków na zaburzenia neurodegeneracyjne.

Takimi zaburzeniami neurodegeneracyjnymi są, np., choroba Alzheimer, choroba Huntingtona, choroba Parkinsona i stwardnienie zanikowe boczne.

Niniejszy wynalazek ma zastosowanie również do leczenia zaburzeń neurodegeneracyjnych nazywanych ostrym uszkodzeniem mózgu. Obejmują one między innymi: udar, uraz głowy i asfiksja.

Udar odnosi się choroby mózgowo-naczyniowej i można również określić go jako przypadek mózgowo-naczyniowy (CVA) i obejmuje ostry udar zakrzepowo-zatorowy.

Udar obejmuje ogniskowe i globalne niedokrwienie. Obejmuje również przejściowe mózgowe ataki niedokrwieniowe i inne problemy mózgowo-naczyniowe związane z mózgowym niedokrwieniem. Pacjent przechodzący endarterektomię szyjną specyficznie lub inne sercowo-naczyniowe lub naczyniowe chirurgiczne procedury w ogólności, lub diagnostyczne procedury naczyniowe, w tym mózgową angiografię i tym podobne.

Inne przypadki to uraz głowy, uraz rdzenia kręgowego, lub uszkodzenie spowodowane ogólnym niedotlenieniem, hipoksją, hipoglikemią, niedociśnieniem jak też podobnymi uszkodzeniami podczas procedur po zatorze, hiperfuzji i hipoksji.

Niniejszy wynalazek będzie przydatny w wielu przypadkach, np., podczas chirurgii przepływów omijających serca, w przypadkach krwawienia wewnątrzczaszkowego, w okołoporodowej asfiksji, w zatrzymaniu pracy serca i stanie epilepsji.

Ból odnosi się do ostrego, jak też przewlekłego bólu.

Ostry ból jest zwykle krótkotrwały i jest związany z nadaktywnością obwodowego układu nerwowego. Przykładami są ból pooperacyjny i alodynia.

Przewlekły ból jest zwykle definiowany jako ból trwający od 3 do 6 miesięcy i obejmuje bóle organiczne i psychogeniczne. Innym bólem jest reakcja na szkodliwy bodziec.

Jeszcze inny ból jest powodowany przez uszkodzenie lub infekcję obwodowych nerwów czuciowych. Obejmuje on, między innymi, ból z powodu urazu nerwu obwodowego, infekcji opryszczki, cukrzycy, bólu piekącego, rozerwania splotu, nerwiaka, obcięcia członków, i zapalenia naczyń. Ból neuropatyczny jest również powodowany uszkodzeniem nerwu wskutek przewlekłego alkoholizmu, infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności, niedoczynności tarczycy, mocznicy, lub niedoborów witamin. Ból neuropatyczny obejmuje, między innymi, ból powodowany przez uszkodzenie nerwu, takie jak, np., bólu odczuwany przez cukrzyków.

Psychogeny ból jest bólem zachodzącym bez organicznej przyczyny, takim jak ból w dole krzyża, atypowy ból twarzy i przewlekły ból głowy.

Innymi typami bólu są: ból zapalny, ból z zapalenie stawów i kości, nerwoból nerwu trójdzielnego, ból rakowy, neuropatia cukrzycowa, zespół niespokojnych nóg, ostry nerwoból opryszczkowy i poopryszczkowy, ból piekący, rozerwanie splotu ramienne, nerwoból potyliczny, i dna, kończyna fantomowa, oparzenie, i inne formy zespołu nerwobólu, bólu neuropatycznego i idiopatycznego.

Lekarz specjalista będzie mógł określić odpowiednią sytuację, w której osoby są podatne lub zagrożone, np., udarem, jak też cierpią na udar, dla podawania leku według niniejszego wynalazku.

Związek według wynalazku jest również przydatny w leczeniu depresji. Depresja może być wynikiem choroby organicznej, następstwem stresu związanego ze stratą osobistą lub pochodzenia idiopatycznego. Istnieje silna tendencja do rodzinnego występowania pewnych form depresji, co sugeruje mechanistyczny powód, co najmniej pewnych form depresji. Diagnozę depresji stawia się przede wszystkim zliczając zmiany nastroju pacjenta. Takie oceny nastroju zwykle prowadzi lekarz lub określa neuropsycholog stosując ważne skale ocen, takie jak Hamilton Depression Rating Scale lub Brief Psychiatric Rating Scale. Liczne inne skale opracowano dla zliczania i mierzenia stopnia zmian nastroju u pacjentów w depresji, takiej jak bezsenność, trudność koncentracji, brak energii, uczucie braku wartości i winy. Wzorce diagnozy depresji, jak też wszystkie diagnozy psychiatryczne zebrano w Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (wyd. 4) określanym jako podręcznik DSM-IV-R, opublikowany przez American Psychiatric Association, 1994.

GABA jest inhibicyjnym neurotransmiterem w centralnym układzie nerwowym. W ogólnym kontekście inhibicji wydaje się prawdopodobne, że mimetyki GABA mogą osłabiać lub hamować funkcje mózgu i spowalniać tak funkcjonowanie i pogarszanie nastroju prowadzące do depresji.

Związek według niniejszego wynalazku może wywoływać działanie przeciwdrgawkowe przez zwiększanie ilości nowo wytworzonego GABA w połączeniu synaptycznym. Jeśli gabapentyna naprawdę zwiększa poziomy GABA lub skuteczność GABA w połączeniu synaptycznym, może być określona jako mimetyk GABA i może osłabiać lub hamować funkcje mózgu, a więc może spowalniać funkcjonowanie i pogarszanie nastroju prowadzące do depresji.

Fakt, że agonista GABA lub mimetyk GABA mogą działać w przeciwnym kierunku polepszając nastrój, a więc jako środek przeciwdepresyjny, jest nowym pomysłem, różnym od przeważającej dotąd opinii o aktywności GABA.

Związek według niniejszego wynalazku może również być przydatny w leczeniu lęku i lęku panicznego, jak wykazano przez standardowe farmakologiczne procedury.

Związek według wynalazku powinien również być przydatny w leczeniu zaburzeń snu. Zaburzenia snu są zakłóceniami wpływającymi na zdolność do zapadania i/lub trwania we śnie, co obejmuje przedłużone spanie, lub powoduje niezwykle zachowania związane ze snem. Zaburzenia obejmują, np., bezsenność, bezsenność związaną z lekami, nadmierną potrzebę snu, narkolepsję, zespoły bezdechu we śnie i parasomnie.

Związek według wynalazku jest również przydatny w leczeniu zapalenia stawów.

Aktywność biologiczna

T a b l i c a 2

Przykład	Wiązanie [³ H]GPB (IC ₅₀ , μM)	Aktywność przeciwłękowa* (% akt. pregabiliny)	% ochrony przeciwdrgawkowej	
			1 h	2 h
Kwas 4-amino-3-(2-metylopropylo)butanowy	0,218	100		100
Kwas (3S,4R) 3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy	2,2	12	20	20
Kwas (3R,4S) 3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy	1,7	58	20	0
Kwas (3R,4R)3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy	0,022	204	100	100
Kwas 3-aminometylo-5-metyloheptanowy	0,092	79	60	100
Kwas 3-aminometylo-5-metylooktanowy	0,019	NT	40	100
Kwas 3-aminometylo-5-metylodekanowy	0,150	NT	0	0
Kwas 3-aminometylo-5-metylononanowy	0,178	NT	40	80
Kwas 3-aminometylo-5-metyloundekanowy	0,163	NT	N T	
Kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy	Badane	Badane	80	100
Chlorowodorek kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego-	0,012	160	100	100
Chlorowodorek kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego	0,026	125,94	100	100
Kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylodekanowy	0,0297	105,59	100	100
Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metyloheptanowy	Badane	Badane	0	0
Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy	1,2	15,6	0	20

Przykład	Wiązanie [³ H]GPB (IC ₅₀ , μM)	Aktywność przeciwłękowa* (% akt. pregabiliny)	% ochrony prze- ciwdrgawkowej	
			1 h	2 h
Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylono- nanowy	Badane	Badane	0	0
Kwas 3-aminometylo-5-metylo-6-fenylheksa- nowy	9,08	NT	0	0
Kwas 3-aminometylo-5,7,7-trimetylooktanowy	> 10	NT		N T
Kwas (S)-3-aminometylo-5-metylooktanowy	0,0126	135,38	100	100
Kwas 3-aminometylo-5,5-dimetylooktanowy	0,359	NT		N T
Kwas -3-aminometylo-6,6,6-trifluoro-5-metylo- heksanowy	4,69	NT	0	0
Kwas 3-aminometylo-5-metylo-okt-7-enowy	> 10	NT	0	0
Kwas (S)-3-aminometylo-6-metoksy-5-metylo- heksanowy	Badane	Badane	0	0
Kwas 3-aminometylo-4-izopropyl-heptanowy	0,671	NT		N T
Kwas 3-aminometylo-4-izopropyl-oktanowy	5,4	NT	0	0
Kwas 3-aminometylo-4-izopropyl-heksanowy	0,49	NT	0	0
Kwas 3-aminometylo-5-metylo-4-fenyl-heksa- nowy		NT	0	0
Kwas (S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo- heksanowy	0,605	NT		N T
Kwas 3-aminometylo-5-cykloheksyl- heksanowy	7,3	NT		N T
Kwas 3-aminometylo-5-cyklopentyl-heksa- nowy	> 10			
Kwas 3-aminometylo-5-fenyl-heksanowy	10,1	NT		N T
Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-deka- nowy	Badane	Badane	0	20

* Związki dawkowane 30 mg/kg doustnie

NT oznacza nie testowano.

Związki według niniejszego wynalazku są przydatne jako środki przedwiekowe i środki przeciwdrgawkowe, jak pokazano w tabeli 2 powyżej. Ten związek i związek odniesienia porównano z pregabaliną, która jest izobutylogabą lub kwasem (S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowym.

Materiały i sposoby

Indukowana karageniną przeczulica bólowa

Progi ciśnienia nocyceptywnego zmierzono w teście ciśnieniowym na łapie szczura stosując miernik znieczulenia (sposób Randall-Selitto: Randall L. O. i Selitto J. J., „A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue”, Arch. Int. Pharmacodyn., 1957; 4: 409-419). Samce szczurów Sprague-Dawley (70-90 g) tresowano na tym aparacie przed dniem testu. Ciśnienie stopniowo przykładano do tylnej łapy każdego szczura i nocyceptywne progi określono jako ciśnienie (g) konieczne do

wywołania wycofania łapy. Przyjęto punkt odcięcia 250 g dla zapobiegania uszkodzeniu tkanki łapy. W dniu testu, wykonano dwa do trzech pomiarów linii podstawowej i zwierzętom podano 100 µl 2% karageniny przez dopodeszwową iniekcję do prawej tylnej łapy. Nocyceptywne progi zbadano ponownie 3 godziny po karageninie dla ustalenia, czy zwierzęta wykazywały przeculicę bólową. Zwierzęta otrzymywały gabapentyne (3-300 mg, podskórną), morfinę (3 mg/kg, podskórną) lub solankę w 3,5 godziny po karageninie i nocycetywne progi badano po 4, 4,5 i 5 godzinach po karageninie.

Chlorowodorek kwasu (R)-2-aza-spiro[4.5]dekano-4-karboksylowy testowano w powyższym modelu indukowanej karageniną przeculicy bólowej. Związek dawkowano doustnie przy 30 mg/kg i 1 godzinę po dawkowaniu otrzymano procent maksymalnego możliwego efektu (MPE) 53%. Po 2 godzinach po dawce, otrzymano tylko 4,6% MPE.

Indukowane semikarbazydem napady toniczne

Napady toniczne u myszy indukuje się przez podskórne podawanie semikarbazydu (750 mg/kg). Rejestruje się zwłokę w tonicznym wyciąganiu przednich łap. Wszelkie myszy niedoznające konwulsji w czasie 2 godzin po semikarbazydzie uważa się za zabezpieczone i daje się im maksymalną ocenę zwłoki 120 minut.

Zwierzęta

Samce szczurów Hooded Lister (200-250 g) otrzymuje się z Interfauna (Huntingdon, Wielka Brytania) i samce myszy TO (20-25 g) otrzymuje się od Bantin i Kingman (Hull, Wielka Brytania). Oba gatunki gryzoni umieszczano w grupach po sześć. 10 marmozet zwyczajnych (*Callithrix jacchus*) ważących pomiędzy 280 i 360 g, z Manchester University Medical School (Manchester, Wielka Brytania) trzyma się w parach. Wszystkie zwierzęta trzyma się w cyklu 12-godzinny światła/ciemności (światło o 07:00) i z pokarmem i wodą do woli.

Podawanie leku

Leki podaje się dootrzewnowo (IP) lub podskórną (SC) 40 minut przed testem w objętości 1 ml/kg dla szczurów i marmozet i 10 ml/kg dla myszy.

Jasne/ciemne pudełko dla myszy

Aparat jest otwartym od góry pudełkiem, długości 45 cm, szerokości 27 cm i wysokości 27 cm, podzielonym na mały (2/5) i duży (3/5) obszar przegrodą sięgającą 20 cm powyżej ścianek (Costall B., i in., „Exploration of mice in a black i white box: validation as a model of anxiety”, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989; 32: 777-785).

W centrum przegrody na poziomie podłogi istnieje otwór 7,5 x 7,5 cm. Mały przedział jest pomalowany na czarno i duży na biało. Biały przedział jest oświetlony 60 W żarówką wolframową. Laboratorium oświetla czerwone światło. Każdą mysz testuje się umieszczając w centrum białego obszaru i pozwalając jej badać nowe środowisko przez 5 minut. Mierzy się czas spędzony po oświetlonej stronie (Kilfoil T., i in., „Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice”, *Neuropharmacol.*, 1989; 28: 901-905).

Podwyższony labirynt X dla szczurów

Standardowy podwyższony labirynt X dla szczurów (Handley S. L., i in., „Effects of alpha-adrenoceptor agonists and an-tagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior”, *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1984; 327: 1-5), zautomatyzowano jak opisano poprzednio (Field i in., „Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety”, *Br. J. Pharmacol.*, 1991; 102 (Suppl.): 304P). Zwierzęta umieszcza się w centrum labiryntu X w kierunku jednego z otwartych ramion. Dla określenia efektów przedwiekowych mierzy się wejścia i czas spędzony w końcowych półkach sekcji otwartych ramion podczas 5-minutowego okresu testu (Costall, i in., „Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat”, *Br. J. Pharmacol.*, 1989; 96 (Suppl.): 312p).

Test zagrożenia marmozety przez człowieka

Łączną liczbę postaw ciała wykazywana przez zwierzęta wobec bodźca zagrożenia (człowiek stojący w przybliżeniu 0,5 m od klatki marmozety i patrzący w oczy marmozety) rejestruje się podczas 2-minutowego okresu testu. Oceniane postawy ciała to patrzenie przez szparę, położenia ogona, znakovanie zapachem klatki/stanowisk, piloerekcja, ucieczka i wyginanie grzbietu w łuk. Każde zwierzę wystawia się na bodziec zagrożenia dwukrotnie w dniu testu przed i po podaniu leku. Różnicę pomiędzy dwoma ocenami analizuje się stosując jednokierunkową analizę wariancji, a następnie test t Dunnetta. Wszystkie terapie lekowe prowadzi się, SC co najmniej 2 godziny po pierwszym (kontrolnym) zagrożeniu. Czas wstępnego działania dla każdego związku wynosi 40 minut.

Test konfliktu szczurów

Szczury tresuje się, aby naciskały dźwignie dla uzyskania pokarmowej nagrody w roboczych komorach. Rozkład polega na naprzemiennym stosowaniu czterech 4-minutowych okresów bez kary ze zmienną przerwą 30 s sygnalizowanych przez światła komory i trzech 3-minutowych okresów kary w ustalonej proporcji 5 (wstrząs w stopy przy podawaniu pokarmu) sygnalizowanych przez wyłączone światła komory. Stopień wstrząs w stopy reguluje się dla każdego szczura uzyskując w przybliżeniu 80% do 90% tłumienia reakcji w porównaniu z reakcją przy braku kary. Szczury otrzymywały nośnik solankowy w dniach tresury.

Model myszy DBA2 skuteczności przeciwdrgawkowej

Wszystkie procedury prowadzono zgodnie z NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Parke-Davis Animal Use Committee. Samce myszy DBA/2 w wieku 3 do 4 tygodni otrzymano z Jackson Laboratories, Bar Harbour, Maine. Zaraz przed testem przeciwdrgawkowym, myszy umieszczono na drucianym sicie, 4 cale kwadratowe, zawieszonym na stalowym pręcie. Kwadrat powoli odwracano o 180° i myszy obserwowano przez 30 s. Myszy spadające z drucianego sita oceniano jako ataktyczne (Coughenour L. L., McLean J. R., Parker R. B., „A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice” *Pharm. Biochem. Behav.*, 1977; 6 (3): 351-3). Myszy umieszczono w zamkniętej akrylowej komorze (wysokość 21 cm, średnica w przybliżeniu 30 cm) z głośnikiem wysokiej częstotliwości (średnica 4 cm) w środku górnej pokrywy. Użyto generatora sygnału dźwiękowego (model B-810 Protek) dla wytworzenia ciągłego sinusoidalnego tonu, który przerywano liniowo na częstotliwości pomiędzy 8 kHz i 16 kHz co 10 ms. Średni poziom ciśnienia (SPL) podczas stymulacji wynosił w przybliżeniu 100 dB na podłodze komory. Myszy umieszczono w komorze i pozwolono na aklimatyzację przez minutę. Myszy DBA/2 w grupie potraktowanej nośnikiem reagowały na bodziec dźwiękowy (przykładany do wystąpienia tonicznego wydłużenia, lub przez maksimum 60 s) z charakterystyczną sekwencją napadową złożoną z dzikiego biegania, a następnie ataku klonicznego, a później tonicznego wydłużenia, na koniec zatrzymania oddechu i śmierci u 80% lub większej liczby myszy. U potraktowanych nośnikiem myszy, cała sekwencja ataków do zatrzymania oddechu trwa w przybliżeniu 15 do 20 s. Wystąpienie wszystkich faz ataku w potraktowanych lekiem i potraktowanych nośnikiem myszy zarejestrowano, a częstotliwości napadów tonicznych użyto do obliczenia przeciwdrgawkowych wartości ED₅₀ metodą analizy profit (Litchfield J. T., Wilcoxon F. „A simplified method for evaluating dose-effect experiments”, *J. Pharmacol.*, 1949; 96:99-113). Myszy użyto tylko raz do testów w każdym punkcie dawek. Grupy myszy DBA/2 (n = 5-10 na dawkę) testowano na reakcje ataku indukowanego dźwiękiem 2 godziny (poprzednio ustalony czas najsilniejszego efektu) po podaniu leku doustnie. Wszystkie leki w tym badaniu rozpuszczono w destylowanej wodzie i podano doustnym zgłębnikiem w objętości 10 ml/kg masy ciała. Związki, które są nierozpuszczalne, zawiesza się w 1% karboksymetylocelulozie. Dawki wyraża się jako masy ugrupowania czynnego leku.

Związki według niniejszego wynalazku powinny również być przydatne w leczeniu bólu i zaburzeń lękowych (Am. J. Pain Manag, 1995; 5: 7-9).

Związki według niniejszego wynalazku powinny również być przydatne w leczeniu objawów maniakalnej, ostrej lub przewlekłej, jednorazowej lub nawracającej depresji. Powinny również być przydatne w leczeniu i/lub zapobieganiu zaburzeniu dwubiegunowemu (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5510381).

Związki według wynalazku powinny również być przydatne w przypadku zaburzeń snu. Ocena jest taka, jak opisano w Drug Dev Res 1988; 14: 151-159.

Związki według niniejszego wynalazku można wytwarzać i podawać w wielu doustnych i pozajelitowych postaciach dawek. Tak więc, związki według niniejszego wynalazku można podawać przez iniekcję, to jest dożylnie, śródmięśniowo, śródskórną, podskórną, dodwunastniczo lub dootrzewnowo. Również związki według niniejszego wynalazku można podawać przez inhalację, np., donosowo. Dodatkowo, związki według niniejszego wynalazku można podawać przezżskórną. Będzie oczywiste dla specjalisty w dziedzinie, że następujące postaci dawek mogą obejmować jako składnik czynny związek o wzorze I albo odpowiednią farmaceutycznie dopuszczalną sól związku o wzorze I.

Dla wytwarzania kompozycji farmaceutycznych ze związków według niniejszego wynalazku, farmaceutycznie dopuszczalne nośniki mogą być stałe lub ciekłe. Stałe postaci preparatów obejmują proszki, tabletki, pigułki, kapsułki, opłatki, czopki i dyspergujące granulki. Stały nośnik może być jedną lub kilkoma substancjami, które mogą również działać jako rozcieńczalniki, środki smakowe, wiążące, konserwanty, środki dezintegrujące tabletki, lub substancję kapsułkującą.

W proszkach, nośnik jest dobrze rozdrobnionym ciałem stałym, które jest w mieszaninie z dobrze rozdrobnionym składnikiem czynnym.

W tabletkach, składnik czynny miesza się z nośnikiem mającym pożądane właściwości wiążące w odpowiednich proporcjach i sprasowane dożądanego kształtu i rozmiarów.

Proszki i tabletki korzystnie zawierają od 5 lub 10 do około 70% związku czynnego. Odpowiednimi nośnikami są węglan magnezu, stearynian magnezu, talk, cukier, laktoza, pektyna, dekstryna, skrobia, żelatyna, tragakant, metyloceluloza, karboksymetyloceluloza sodu, niskotopliwy wosk, masło kakaowe, i tym podobne. Termin „wytwarzanie” ma obejmować komponowanie związku czynnego z substancją kapsułkującą jako nośnik z wytworzeniem kapsułki, w której składnik czynny z lub bez innych nośników, jest otoczona przez nośnik, który jest, więc z nim związany. Podobnie włącza się opłatki i pastylki do ssania. Tabletki, proszki, kapsułki, pigułki, opłatki i pastylki do ssania można stosować jako stałe postaci dawek odpowiednie do doustnego podawania.

Dla wytwarzania czopków, niskotopliwy wosk, taki jak mieszanina glicerydów kwasu tłuszczowego lub masła kakaowego, roztopia się i składnik czynny dysperguje w nim jednorodnie, np. przez mieszanie. Stopioną jednorodną mieszaninę wylewa się następnie do dogodnych rozmiarów form, ochładza i tym samym zestala.

Ciekłe postaci preparatów obejmują roztwory, zawiesiny, i emulsje, np., wodę lub roztwory wodne glikolu propylenowego. Dla pozajelitowej iniekcji ciekłe preparaty można komponować w wodnym roztworze poli(glikolu etylenowego).

Roztwory wodne odpowiednie do doustnego stosowania można wytwarzać rozpuszczając składnik czynny w wodzie i dodając odpowiedni środki barwiące, smakowe, stabilizujące i zagęszczające, jak to właściwe.

Wodne zawiesiny odpowiednie do doustnego stosowania można wytwarzać dyspergując dobrze rozdrobniony składnik czynny w wodzie substancją lepką, taką jak naturalne lub syntetyczne gumy, żywice, metyloceluloza, karboksymetyloceluloza sodu i inne dobrze znane tworzące zawiesiny środki.

Wynalazek obejmuje również stałe preparaty, które mają być przekształcane, przed użyciem, w ciekłe postaci preparatów do doustnego podawania. Takie ciekłe postaci obejmują roztwory, zawiesiny i emulsje. Preparaty mogą zawierać, poza składnikiem czynnym, środki barwiące, smakowe, stabilizatory, bufory, sztuczne i naturalne środki słodzące, dyspergatory, zagęszczacze, środki solubilizujące i tym podobne.

Preparat farmaceutyczny jest korzystnie w postaci dawki jednostkowej. W takiej postaci preparat jest podzielony na dawki jednostkowe zawierające odpowiednie ilości składnika czynnego. Postaci dawki jednostkowej mogą być opakowanym preparatem, i opakowanie zawiera porcjowane ilości preparatu, takiego jak opakowane tabletki, kapsułki i proszki we fiolkach lub ampułkach. Również postaci dawki jednostkowej mogą być samą kapsułką, tabletką, opłatkem lub pastylką do ssania, lub mogą być odpowiednią liczbą dowolnych z nich w opakowanej postaci.

Ilość składnika czynnego w preparacie dawki jednostkowej można zmieniać lub dopasowywać w ilościach od 0,1 mg do 1 g odpowiednio do konkretnego zastosowania i siły składnika czynnego. W zastosowaniu medycznym lek można podawać trzy razy dziennie jako, np., kapsułki po 100 lub 300 mg. Kompozycja może, jeśli to pożądane, również zawierać inne zgodne środki lecznicze.

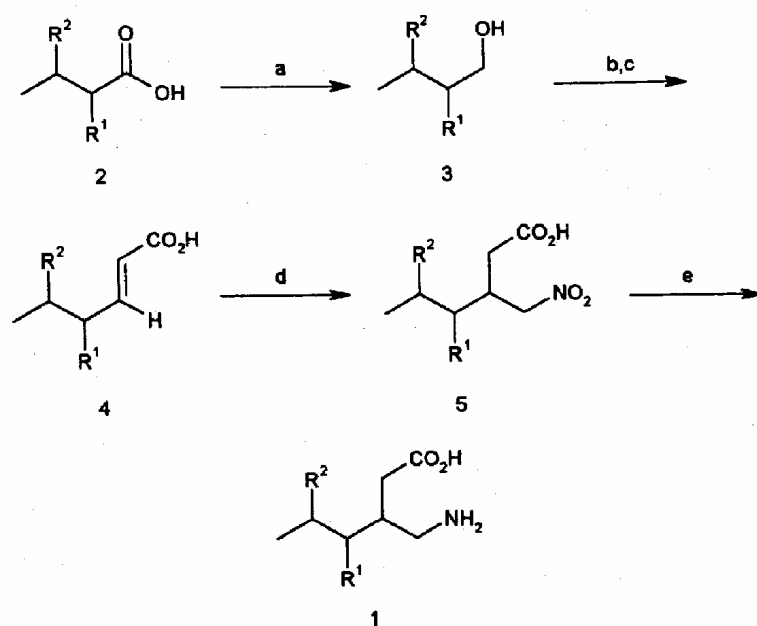
W leczniczym zastosowaniu, związki wykorzystywane w farmaceutycznym sposobie według niniejszego wynalazku podaje się przy początkowej dawce około 0,01 mg do około 100 mg/kg dziennie. Zakres dziennej dawki od około 0,01 mg do około 100 mg/kg jest korzystny. Jednakże dawki można zmieniać w zależności od wymagań pacjenta, ostrości stanu leczonego i stosowanego związku. Określenie właściwego dawkowania dla konkretnej sytuacji mieści się w zakresie umiejętności w dziedzinie. Ogólnie, terapię rozpoczyna się mniejszymi dawkami od optymalnej dawki związku. Następnie, dawkę zwiększa się małymi porcjami do uzyskania optymalnego efektu w danych okolicznościach. Dla wygody, łączna dzienna dawka może być podzielona i podawana w porcjach podczas dnia, jeśli to pożądane.

Poniższe przykłady ilustrują niniejszy wynalazek; nie mają ograniczać jego zakresu.

Ogólne schematy syntezy

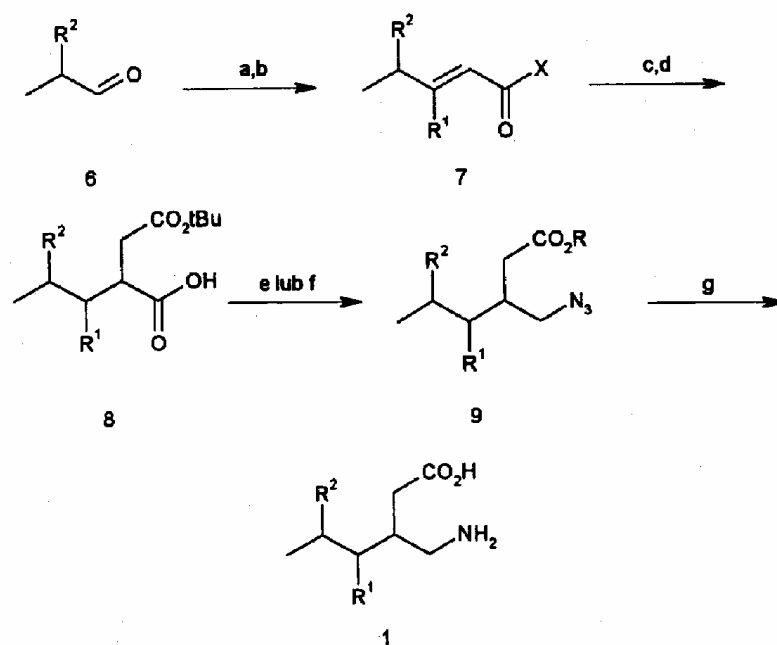
Opis ogólny

Sposób 1



- a) LiAlH_4 ;
 b) dichromian pirydyniowy;
 c) fosfonooctan trietylu, NaH ;
 d) Nitrometan DBU;
 e) i. H_2 Pd/C; ii. HCl ; iii. chromatografia jonowymienna.

Sposób 2



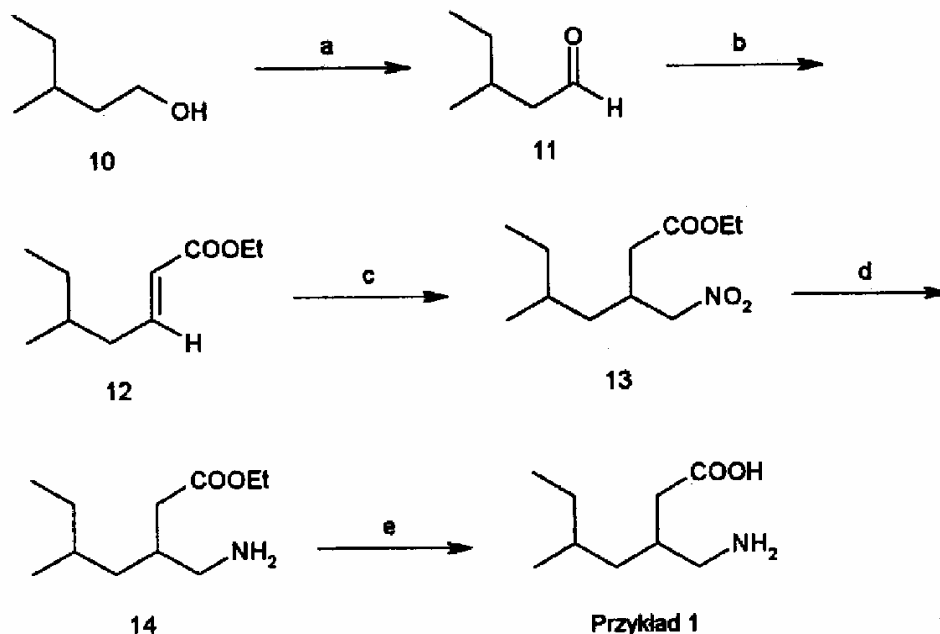
X = OEt lub chiralną pomocniczą oksazolidynę.

- a) Fosfonooctan trietylu, NaH ;
 b) i. NaOH , ii. Chlorek piwaloilu, Et_3N , XH ;
 c) R^1MgBr , CuBr_2 DMS;
 d) NaHMDS , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$;

- e) R = tBu i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. TsCl, Et₃N, iv. NaN₃, DMSO;
 f) R = Et i. LiOH, H₂O₂; ii. BH₃, iii. PTSA, THF; iv. HBr EtOH, v. NaN₃ DMSO;
 g) i. H₂ Pd/C; ii. HCl, iii. Chromatografia jonowymienna.

Konkretne przykłady

Synteza z przykładu 1: kwas 3-aminometylo-5-metyloheptanowy



- a) PDC, CH₂Cl₂;
 b) NaH, fosfonooctan trietylu;
 c) DBU, CH₃NO₂;
 d) H₂, 10% Pd/C;
 e) 6N HCl, refluks, żywica jonowymienna (Dowex 50WX8, silnie kwasowa).
 3-metylo-1-pentanal 11

Do mieszaney zawiesiny dichromianu pirydyniowego (112,17 g, 298,1 mmol) w dichlorometanie, 500 ml, dodano 3-metylo-1-pentanol 10 (15 g, 146,79 mmol). Po wymieszaniu przez 2,5 godziny, dodano 400 ml eteru, i mieszaninę kontynuowano jeszcze przez 5 minut. Przesącz z mieszaniny zatężono do małej objętości i podano na kolumnę Florisilu. Związek eluowano eterem naftowym, a następnie poddano chromatografii na kolumnie z żelę krzemionkowym stosując 10% eter w eterze naftowym jako eluent otrzymując 11 (6,5 g, 44%). ¹H-NMR (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).

5-metylo-2-heptenian etylu 12

Wodorek sodu (60% dyspersja, 2,4 g, 65 mmol) przemyto heksanem i umieszczono w zawiesinie w dimetoksyetanie, 60 ml. Podczas chłodzenia na łaźni wodno-lodowej powoli dodano fosfonooctan trietylu, około 5 minut. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 15 minut w temperaturze 0°C i dodano roztwór 3-metylo-1-pentanolu 11 (6,5 g, 65 mmol) w metoksyetanie 20 ml. Po ogrzewaniu pod refluks przez noc zatężono, dodano wodę i heksan, fazę organiczną oddzielono, i część wodną odrzucono. Roztwór przemyto dwukrotnie solanką i osuszono nad siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano z wytworzeniem 12 (6,75 g, 61%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,89 (m, 1H, -CH₂CH:CHCOOEt), 5,77 (d, 1H, -CH₂CH:CHCOOEt), 4,16 (q, 2H, -COOCH₂CH₃), 2,15 i 1,98 (1H każda i multiplet, -CH₂CH:CHCOOEt), 1,48 (m, 1H, C₂H₅(CH₃)CHCH₂-), 1,30-1,10 (m) i 0,83.

5-metylo-3-nitrometyloheptanian etylu 13

5-metylo-2-heptanian etylu 12 (6,75 g, 39,70 mmol), DBU (6,0 g, 39,7 mmol), nitrometan (21,97 g, 359,9 mmol) w aceto-nitrylu, 80 ml, mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu przez noc. Mieszaninę zatężono do oleju. Roztwór oleju w eterze przemyto 1N HCl, solanką i osuszono. Odparowano go z wytworzeniem jasnego oleju, który poddano chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując 5% do

10% eteru w eterze naftowym otrzymując 13 (3,6 g, 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.

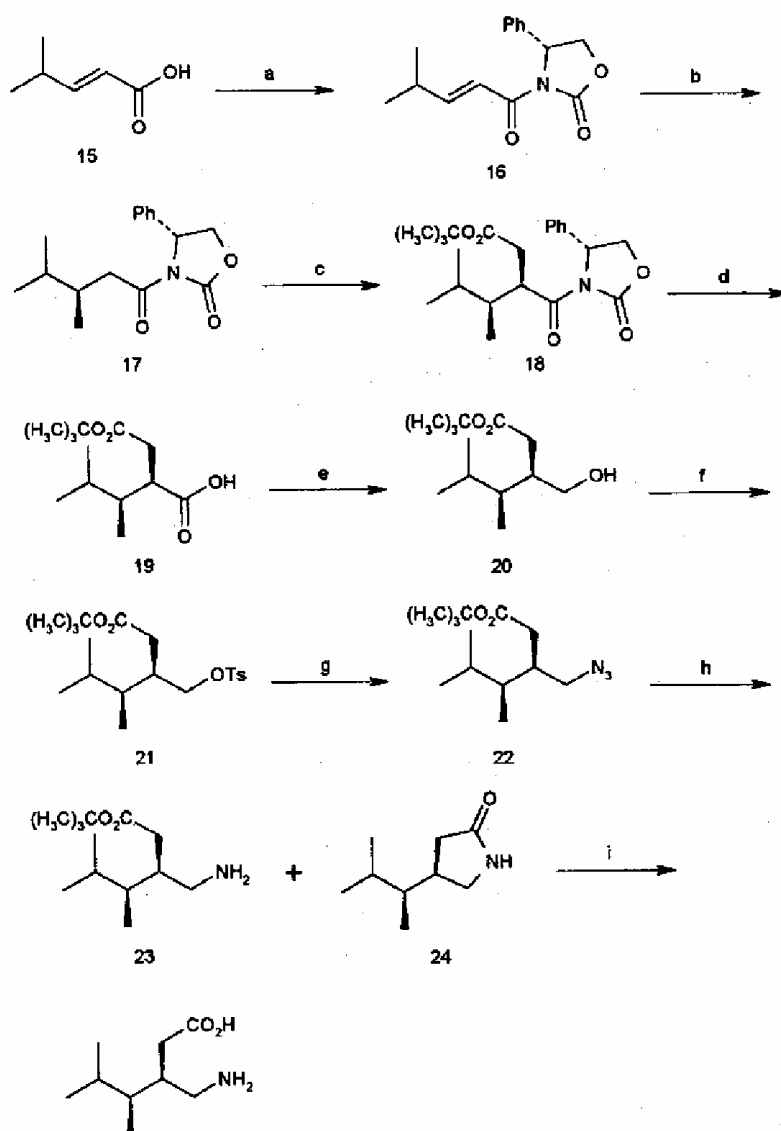
Kwas 3-aminometylo-5-metyloheptanowy (przykład 1)

5-metylo-3-nitrometyloheptanian etylu 13 (3,6 g) uwodorniano w etanolu w obecności 20% Pd/C i odparowano otrzymując 14. Dodano 6N kwas chlorowodorowy, 30 ml, i poddawano refluksowi przez noc. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, i pozostałość azeotropowano z toluenem. Roztwór wodny pozostałości podano na żywicę jonowymienną Dowex 50WX 8-100, którą przemyto do obojętnego pH wodą czystości do HPLC. Kolumnę eluowano wodą, aż eluent miał obojętne pH, i następnie 0,5N roztworem NH_4OH otrzymując frakcje zawierające kwas 3-aminometylo-5-metyloheptanowy. Frakcje połączono i następnie poddano chromatografii na kolumnie C_{18} . Związek eluowano 40% wodą w metanolu i krystalizowano z metanolu-eteru otrzymując przykład 1, 630 mg. $^1\text{H-NMR}$ (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, m), 1,3-1,15 (m, 2H), 1,14-0,95 (m, 2H), 0,80 (m, 2CH_3). Widmo masowe, znaleziono jon cząsteczkowy przy ($M + 1$) 174 i inne jony przy 156, 139 i 102. Analiza, obliczone dla $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 62,39; H 11,05; N 8,08. Znalezione C, 62,00; H, 10,83; N, 7,98.

W podobny sposób można wytwarzać następujące przykładowe związki.

kwas 3-aminometylo-5-metylo-heptanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-oktanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-nonanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-dekanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-undekanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-dodekanowy;
kwas 3-aminometylo-5-metylo-tridekanowy;
kwas 3-aminometylo-5-cyklopropylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-cyklobutylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-cyklopentylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-cykloheksylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-trifluorometylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-fenilo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(2-chlorofenilo)-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(3-chlorofenilo)-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(4-chlorofenilo)-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(2-metoksyfenilo)-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(3-metoksyfenilo)-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-5-(4-metoksyfenilo)-heksanowy; i
kwas 3-aminometylo-5-(fenylometylo)-heksanowy.

Synteza z przykładu 2: kwas (3R,4S)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy



Przykład 2

Przykład 2

Reagenty i warunki:

a) (R)-(-)-4-fenilo-2-oksazolidynon, $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, Et_3N , LiCl , THF, -20 do 23°C ;b) MeMgCl , CuBrSMe_2 , THF, -35°C ;c) NaHMDS , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, -78°C do -40°C ;d) LiOH , H_2O_2 , THF, H_2O , 25°C ;e) BH_3SMe_2 , THF, 0 do 25°C ;f) pTsCl , pirydyna, 25°C ;g) NaN_3 , DMSO, 60°C ;h) nikiel Raneya, MeOH , H_2 ;i) 3M HCl , refluks, żywica jonowymienna (Dowex 50WX8, silnie kwasowy).

[R-(E)] 3-(4-metylo-pent-2-enilo)-4-fenilo-oksazolidyn-2-on 16

Chlorek trimetyloacetyl (7,8 g, 0,065 mol) dodano do kwasu 14 (6,9 g, 0,06 mol) i trietyloaminy (18 g, 0,187 mol) w THF (200 ml) w temperaturze -20°C . Po godzinie, dodano chlorek litu (2,35 g, 0,55 mol) i (R)-(-)-4-fenilo-2-oksazolidynon (8,15 g, 0,05 mol) i gęstą zawiesinę ogrzano do temperatury pokojowej. Po 20 godzinach, zawiesinę przesączono i przesącz zateżono. Powstałe ciało stałe rekrytalizowano z heksanu/octanu etylu (5:1) otrzymując oksazolidynon 16 jako białe ciało stałe (8,83 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H, $J = 15,4$ i $1,2$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 15,4$ i $6,8$ Hz), 5,45 (dd, 1H, $J = 8,8$

i 3,9 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 8,8 i 3,9 Hz), 2,50 (m, 1H), 1,04 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 1,02 (d, 1H, J = 1,4 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 260 [M + H, 100%].

(3R,3R*) 3-(3,4-dimetylo-pentanoilo)-4-fenilo-oksazolidyn-2-on 17

Do kompleksu bromku miedzi (I)-siarczku dimetylu w THF (45 ml) w temperaturze -20°C dodano chlorek metylomagnezu (jako 3M roztwór w THF). Po 20 minutach, oksazolidynon 16 (3,69 g, 0,014 mol) w THF (20 ml) dodano kroplami w czasie 10 minut. Po 2,5 godziny, reakcję zatrzymano dodając nasycony roztwór wodny chlorku amonu. Powstałe dwie warstwy oddzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne przemyto 1M kwasem chlorowodorowym, następnie 5% wodnym roztworem wodorotlenku amonu. Fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zatężono otrzymując oksazolidynon 17 jako białe ciało stałe (3,39 g, 88%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H, J = 8,8 i 3,7 Hz), 4,63 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 4,21 (dd, 1H, J = 8,8 i 3,7 Hz), 2,85 (dd, 1H, J = 16,1 i 5,6 Hz), 2,8 (dd, 1H, J = 16,1 i 8,5 Hz), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,83 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,78 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,75 (d, 3H, J = 6,8 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 276 [M + H, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu [3R-(3R*(R*),4S*)]-4,5-dimetylo-3-(2-okso-4-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-heksanowego 18

Bis(trimetylosililo)amidek sodu (14,4 ml, 0,014 mol 1M roztworu w THF) dodano do roztworu oksazolidynonu 17 (3,37 g, 0,012 mol) w THF (35 ml) w temperaturze -78°C. Po 35 minutach dodano bromooctan t-butyłu (3,5 g, 0,018 mol) i roztwór natychmiast ogrzano do -40°C. Po 3 godzinach reakcję zatrzymano dodając nasycony roztwór wodny chlorku amonu. Powstałe dwie warstwy oddzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (gradient 9:1 do 5:1 heksan/octan etylu) dała ester 18 (3,81 g, 82%) jako białe ciało stałe. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 5,37 (dd, 1H, J = 8,4 i 3,1 Hz), 4,67 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 4,41 (dt, 1H, J = 12,0 i 3,5 Hz), 4,25 (dd, 1H, J = 8,68 i 3,1 Hz), 2,65 (dd, 1H, J = 16,9 i 12,0 Hz), 2,25 (dd, 1H, J = 16,9 i 3,5 Hz), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 0,93 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 0,80 (d, 1H, J = 7,0 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 429 [M-H+ CH_3CN , 100%], 388 [M - H, 20%].

Ester 4-t-butyłowy kwasu (3R,4S)-2-(1,2-dimetylo-propylo)-bursztynowego 19

Do oksazolidynonu 18 (3,62 g, 9,3 mmol) w THF (54 ml)/wodzie (15 ml) dodano wcześniej utworzony roztwór wodorotlenku litu (20 ml 0,8M roztworu wodnego, 0,016 mol)/ H_2O_2 (5,76 ml 30% roztworu wodnego). Po 7 godzinach, roztwór rozcieńczono wodą i dodano wodorosiarczyn sodu (~10 g). Po wymieszaniu przez dalsze 0,5 godziny, dwie warstwy rozdzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Fazę wodną zakwaszono następnie (pH 2) 1M kwasem chlorowodorowym i ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (5:1 heksan/octan etylu) dała kwas 19 (2,1 g, 95%) jako bezbarwny olej. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,0 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 16,6 i 11,2 Hz), 2,27 (dd, 1H, J = 16,6 i 3,4 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 0,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 0,83 (d, 1H, J = 6,8 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 243 [M - H, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3R,4S)-3-hydroksymetylo-4,5-dimetylo-heksanowego 20

Kompleks borowodór-siarczek metylu (16 ml, 0,032 mol 2M roztworu w THF) dodano do mieszanego roztworu kwasu 19 (1,96 g, 8 mmol) w THF (20 ml) w temperaturze 0°C. Po 20 godzinach dodano metanol do ustania pienienia i roztwór zatężono. Chromatografia rzutowa (gradient 5:1 heksan/octan etylu) otrzymując alkohol 20 (1,29 g, 70%) jako bezbarwny olej. $^1\text{H-NMR}$ (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 Hz), 0,86 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 0,77 (d, 1H, J = 6,9 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 175 [M - tBu, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3R,4S)-4,5-dimetylo-3-(toluene-4-sulfonyloksymetylo)-heksanowego 21

Chlorek p-toluenosulfonylu (847 mg, 4,4 mmol) dodano do mieszanego roztworu alkoholu 6 (850 mg, 3,7 mmol), DMAP (10 mg, 0,08 mmol) i trietyloaminy (1,23 ml, 8,88 mmol) w CH_2Cl_2 (20 ml) w temperaturze 0°C i roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 15 godzinach, roztwór przemyto 1N kwasem chlorowodorowym, następnie solanką. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (gradient 100 do 92% heksan/octan etylu) otrzymując tosyłan 7 (1,22 g, 86%) jako gęstą żywicę. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 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 Hz), 0,73 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 0,63 (d, 1H, J = 7,1 Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 311 [85%], 198 [100%], 157 [95%].

Ester t-butyłowy kwasu (3R,4S)-3-azydometylo-4, 5-dimetylo-heksanowego 22

Roztwór tosyłanu 21 (1,19 g, 3,1 mmol) i azydku sodu (402 mg, 6,2 mmol) w DMSO (15 ml) ogrzewano do 60°C przez 2,5 godzin. Dodano wodę (100 ml) i roztwór ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (9:1 heksan/octan etylu) otrzymując azydek 22 (628 mg, 80%) jako bezbarwny olej. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,4 5 (dd, 1H, $J = 12,21$ i $6,11$ Hz), 3,3 (dd, 1H, $J = 21,11$ i $6,59$ Hz), 2,30 (dd, 1H, $J = 15,14$ i $3,66$ Hz), 2,25 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H, $J = 15,14$ i $9,04$ Hz), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,35 (m, 1H), 0,95 (d, 1H, $J = 6,59$ Hz), 0,90 (d, 1H, $J = 6,83$ Hz), 0,80 (d, 1H, $J = 7,08$ Hz). Widmo masowe (m/z): (względne natężenie): 228 [M-N_2 , 35%], 172 [$\text{M-N}_2\text{-tBu}$, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3R,4S)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowego 23 i [4R-[4R*(S*)]]-4-(1,2-dimetylo-propylo)-pirolidyn-2-on 24

Azydek 8 (640 mg, 2,5 mmol) i nikiel Raneya (1 g) w metanolu (50 ml) wytrząsano w atmosferze wodoru przez 4 godziny. Roztwór przesączono i przesącz zatężono otrzymując mieszaninę aminy 23 i laktamu 24, którego użyto bez dalszego oczyszczania w kolejnym etapie.

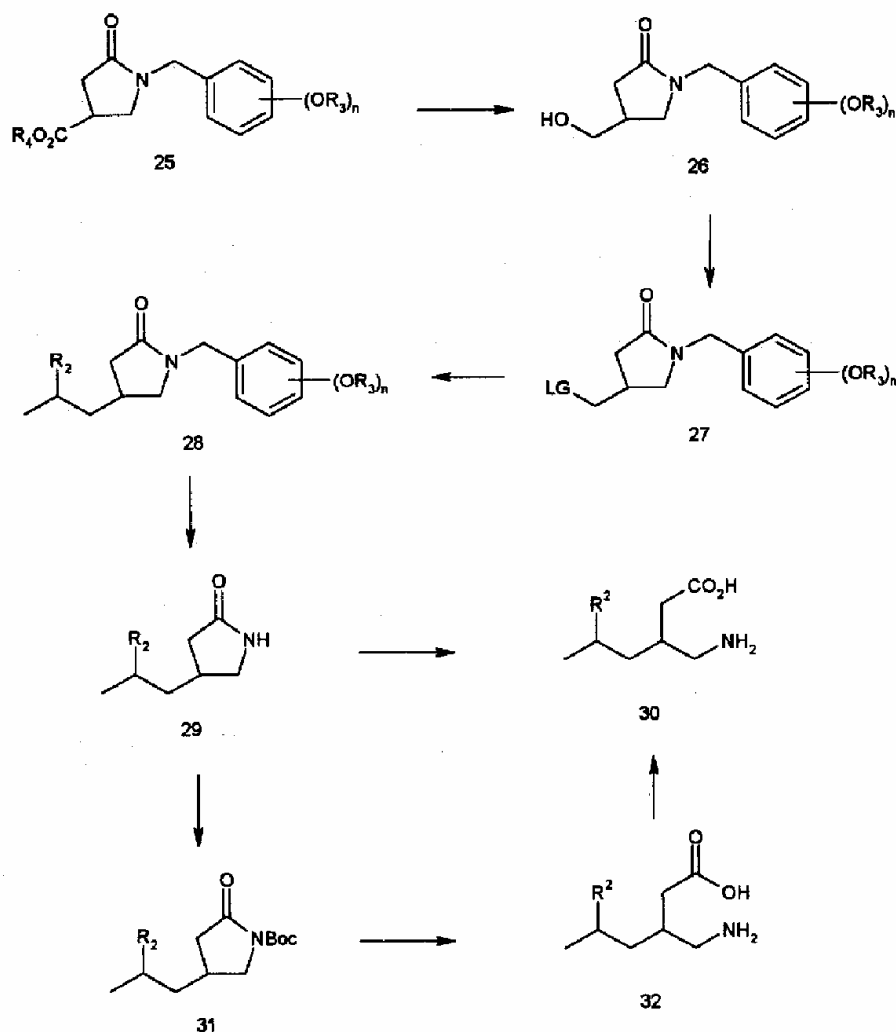
Kwas (3R,4S)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy (przykład 2)

Roztwór aminy 23 i laktamu 24 (500 mg) w 3M kwasie chlorowodorowym ogrzewano do refluksu przez 9 godzin, następnie mieszało w temperaturze pokojowej przez 15 godzin. Roztwór zatężono i powstałe ciało stałe poddano kolejnym krokom oczyszczania, które obejmowały chromatografię jonowymienną (Dowex 50WX8, silnie kwasowy), tworzenie szczawianu, następnie oczyszczanie metodą chromatografii jonowymiennej (Dowex 50WX8, silnie kwasowy) dało związek z przykładu 2 (343 mg) jako białe ciało stałe. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 2, 87 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, $J = 15,4$ i $3,4$ Hz), 2,12 (m, 1H), 1,93 (dd, 1H, $J = 15,4$ i $9,5$ Hz), 1,38 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,77 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,74 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 0,70 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 174 [M+H , 100%].

W podobny sposób można wytwarzać następujące przykładowe związki:

kwas 3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy;
kwas (3R,4S)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy MP;
kwas (3S,4S)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy;
kwas (3R,4R)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowy MP;
kwas 3-aminometylo-4-izopropylo-heksanowy;
kwas 3-aminometylo-4-izopropylo-heptanowy;
kwas 3-aminometylo-4-izopropylo-oktanowy;
kwas 3-aminometylo-4-izopropylo-nonanowy;
kwas 3-aminometylo-4-izopropylo-dekanowy; i
kwas 3-aminometylo-4-fenilo-5-metylo-heksanowy.

Sposób 3



gdzie $R_3 = OMe$ lub H

$R_4 = Me, Et$

$n = 0$ do 2

Związek o strukturze 30 można wytwarzać ze związku o strukturze 29 traktując wodnym roztworem kwasu, takim jak kwas chlorowodorowy i podobne w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową i refluksiem. Alternatywnie, związek o strukturze 30 można wytwarzać ze związku o strukturze 32 traktując kwas trifluorooctowy w rozpuszczalniku, takim jak CH_2Cl_2 lub $EtOAc$ i podobne. Związek 32 można wytwarzać przez zasadową hydrolizę zabezpieczonego Boc laktamu, takiego jak związek 31, który sam można wytwarzać ze związku o strukturze 29 traktując diwęglan di-t-butylu w rozpuszczalniku, takim jak THF i podobne. Traktowanie Boc-laktamu 31 wodnym roztworem wodorotlenku sodu da np. kwas 32.

Związek o strukturze 29 można wytwarzać ze związku o strukturze 28 ($n = 0$) traktując metalicznym sodem lub litem w amoniaku. Korzystnie, reakcję prowadzi się z metalicznym sodem w amoniaku. Alternatywnie, związek o strukturze 29 można wytwarzać ze związku o strukturze 28 ($n = 1$ lub 2) traktując azotanem cerowo-amonowym w mieszaninie acetonitrylu i wody. Inne sposoby znane w literaturze do usuwania podstawionych grup alkoxybenzylowych z azotu opisuje Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, wyd. 2, 1991 i można je stosować.

Związek o strukturze 28 można wytwarzać ze związku o strukturze 27 (gdzie LG oznacza odpowiednią grupę opuszczającą, taką jak halogenek lub alkilosulfonian, korzystnie użyje się jodku) w reakcjach tworzenia wiązania węgiel-węgiel znanych w dziedzinie. Istnieje w literaturze kilka sposobów sprzęgania halogenków organicznych lub alkiloorganosulfonianów z reagentami metaloorganicz-

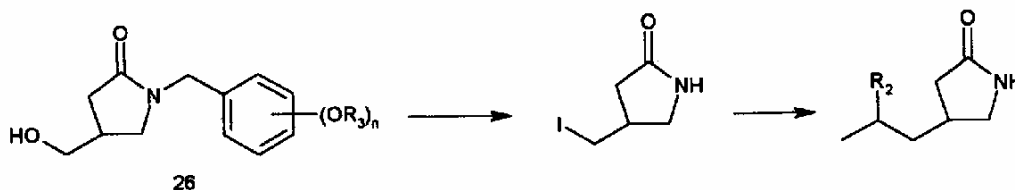
nymi w obecności różnych soli metali, jak podsumowano w *Comprehensive Organic Synthesis*, tom 3:413, które można stosować. Np., związek o strukturze 28 można wytwarzać ze związku o strukturze 27 (gdzie LG oznacza jodek) traktując odpowiedni drugorzędowy halogenek (chlorek lub jodek) w obecności magnezu metalicznego, jodu i bromku miedzi siarczkiem dimetylu w rozpuszczalniku takim jak tetrahydrofuran i podobne. Alternatywnie można stosować sposób według El Marini, *Synthesis*, 1992:1104. Zatem związek o strukturze 28 można wytwarzać ze związku o strukturze 27 (gdzie LG oznacza jodek) traktując odpowiedni metylo-podstawiony drugorzędowy halogenek, taki jak jodek, w obecności magnezu, jodu i tetrachloromiedzianu litu w rozpuszczalniku, takim jak tetrahydrofuran i podobne.

Związek o strukturze 27 zawiera odpowiednią grupę opuszczającą, która może podlegać podstawieniu nukleofilowemu z odpowiednim nukleofilem. Przykłady takich grup opuszczających obejmują halogenki, takie jak chlorek, bromek lub jodek, i estry sulfonowe, takie jak mesylan, tosyłan, trifluorometano-sulfonian, nosylan i podobne. Związek o strukturze 27 (gdzie LG = jodek) można wytwarzać ze związku o strukturze 26 przez traktowanie jodem, trifenylofosfiną i imidazolem w rozpuszczalniku, takim jak toluen i podobne.

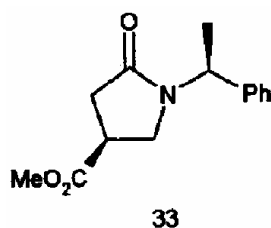
Związek o strukturze 26 można wytwarzać ze związku o strukturze 25 traktując borowodorkiem metalu, takim jak borowodorek sodu w rozpuszczalniku, takim jak tetrahydrofuran lub DME i podobne.

Związek 25 można wytwarzać w sposób podobny jak w procedurach Zoretica i in., *J. Org. Chem.* 1980; 45: 810-814 lub Nielsena i in., *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 71-77 stosując odpowiednią benzyloaminę, taką jak między innymi benzyloamina, 4-metoksybenzyloamina lub 2,4-dimetoksybenzyloamina.

W alternatywnym podejściu, związek o strukturze 26 można potraktować sodem metalicznym i amoniakiem otrzymując 4-hydroksymetylo-pirolidynon, który można jodować otrzymując 4-jodometylo-pirolidynon. 4-jodometylopirolidynon można następnie sprzęgać z reagentami metaloorganicznymi według powyższych procedur unikając zabezpieczania azotu laktamowego jak poniżej.



Analogicznie do powyższych sposobów można stosować laktam o strukturze 33 (patrz Nielsen i in., *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 71-77 za ogólnym sposobem wytwarzania) ustalając trwałą stereochemię przy C3 końcowych aminokwasów.



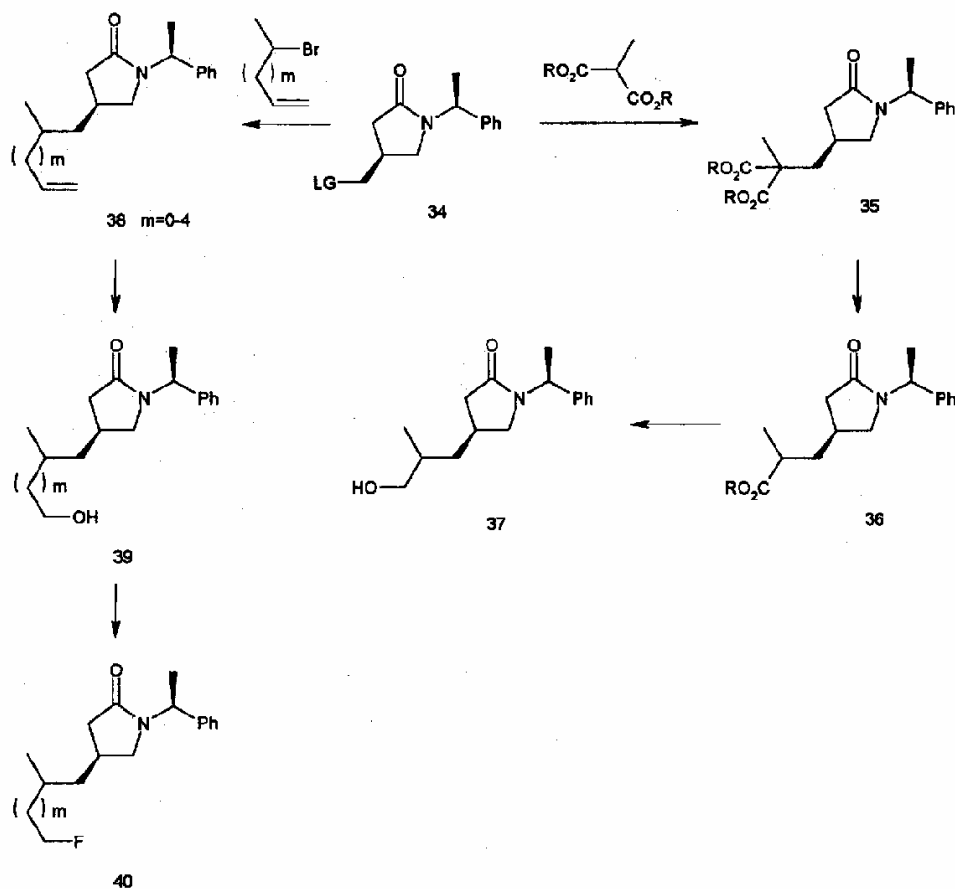
Związki, które można wytwarzać w ten sposób, obejmują

- kwasy 3-aminometylo-5-metylo-6-fenyl-1heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(4-chloro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(3-chloro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(2-chloro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(4-fluoro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(3-fluoro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-6-(2-fluoro-fenyl)-5-metylo-heksanowy;
- kwasy 3-aminometylo-5-metylo-7-fenyl-heptanowy;
- kwasy 3-aminometylo-7-(4-chloro-fenyl)-5-metylo-heptanowy;
- kwasy 3-aminometylo-7-(3-chloro-fenyl)-5-metylo-heptanowy;
- kwasy 3-aminometylo-7-(2-chloro-fenyl)-5-metylo-heptanowy;
- kwasy 3-aminometylo-7-(4-fluoro-fenyl)-5-metylo-heptanowy;

kwas 3-aminometylo-7-(3-fluoro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-(2-fluoro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-cyklopropylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-cyklobutylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3s)-3-aminometylo-6-cyklopentylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-cykloheksylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-cyklopropylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3s)-3-aminometylo-7-cyklobutylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-cyklopentylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-cykloheksylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8-cyklopropylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8-cyklobutylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8-cyklopentylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8-cykloheksylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy ;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-undekanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5,7-dimetylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5,8-dimetylo-nonanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5,9-dimetylo-dekanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5,6-dimetylo-heptanowy;
 kwas (3s)-3-aminometylo-5,6,6-trimetylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-cyklopropylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-fluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8-fluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7,7,7-trifluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-8,8,8-trifluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-hept-6-enowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-okt-7-enowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-non-8-enowy;
 kwas (E)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (Z)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (E)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (Z)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (E)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (Z)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (E)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-dec-7-enowy;
 kwas (Z)-(3S)-3-aminometylo-5-metylo-dec-7-enowy;
 kwas 3-aminometylo-6-cyklopropylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-6-cyklobutylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-6-cyklopentylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-6-cykloheksylo-5-metylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-cyklopropylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-cyklobutylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-cyklopentylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-cykloheksylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-8-cyklopropylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-8-cyklobutylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-8-cyklopentylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-8-cykloheksylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-nonanowy;

kwas 3-aminometylo-5-metylo-dekanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-undekanowy;
 kwas 3-aminometylo-5,7-dimetylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-5,8-dimetylo-nonanowy;
 kwas 3-aminometylo-5,9-dimetylo-dekanowy;
 kwas 3-aminometylo-5,6-dimetylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-5,6,6-trimetylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-cyklopropylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy;
 kwas 3-aminometylo-7-fluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-8-fluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-7,7,7-trifluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas 3-aminometylo-8,8,8-trifluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-hept-6-enowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-okt-7-enowy;
 kwas 3-aminometylo-5-metylo-non-8-enowy;
 kwas (E)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (Z)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (E)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (Z)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (E)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (Z)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (E)-3-aminometylo-5-metylo-dec-7-enowy; i
 kwas (Z)-3-aminometylo-5-metylo-dec-7-enowy.

Sposób 4



Związek o strukturze 40 można wytwarzać ze związku o strukturze 39 przez traktowanie trifluorkiem dietyloamino-siarki w rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu w temperaturze pomiędzy -78°C

i temperaturą pokojową. Inne sposoby fluorowania alkoholi są znane i można je stosować jak zilustrowano u Wilkinsona, Chem. Rev. 1992; 92: 505-519. Związki o strukturze 40 można przekształcać w żądany γ -aminokwas, jak opisano w sposobie 3 powyżej.

Związek o strukturze 39 można wytwarzać ze związku o strukturze 38 przez traktowanie tetra-tlenkiem osmu i nadjodanem sodu w rozpuszczalniku, takim jak THF i woda, i redukcję powstałego związku pośredniego borowodorkiem sodu w rozpuszczalniku, takim jak etanol.

Związki o strukturach 38 i 34 można wytwarzać ze związku o strukturze 33 zgodnie z zasadami opisanymi w sposobie 3.

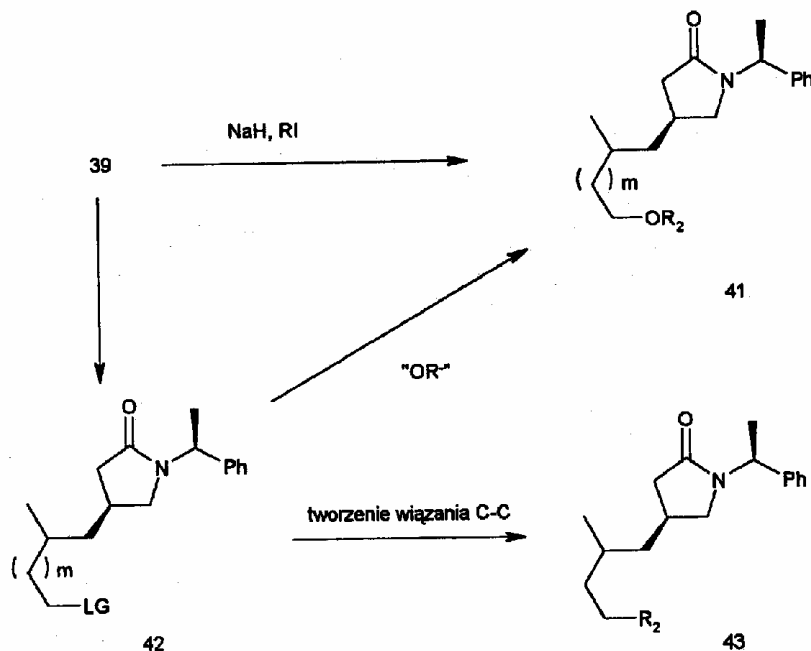
Alternatywna procedura syntezy alkoholu 39 ($n = 0$) obejmuje traktowanie związku o strukturze 36 borowodorkiem metalu, takim jak borowodorek sodu w rozpuszczalniku, takim jak tetrahydrofuran lub DME i podobne, z wytworzeniem związku o strukturze 37, którego fluorowanie można osiągnąć w podobny sposób jak wytwarzanie związku o strukturze 40. Związek o strukturze 36 można wytwarzać ze związku o strukturze 35 przez traktowanie chlorkiem sodu lub litu w wodnym roztworze DMSO w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową i refluksiem. Korzystnie reakcję prowadzi się stosując chlorek sodu w wodnym roztworze DMSO w temperaturze wrzenia. Związek o strukturze 35 można wytwarzać ze związku o strukturze 34 przez traktowanie odpowiednim diestrem kwasu metylomalonowego, takim jak metylomalonian dimetylu i podobne z wodorkiem sodu w rozpuszczalniku, takim jak DMSO lub THF i podobne. Korzystnie reakcję prowadzi się dodając NaH do roztworu metylomalonianu dimetylu w DMSO, a następnie dodając laktam 34 (gdzie LG oznacza korzystnie jodek lub jak zdefiniowano w sposobie 3) wcześniej rozpuszczony w DMSO.

Związki 39 i 37 można przekształcać w wolne aminokwasy niosące grupę hydroksylową sposobami opisanymi powyżej.

Następujące związki można wytwarzać w ten sposób:

kwas (3S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy;
kwas (3S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy;
kwas (3S)-3-aminometylo-7-fluoro-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S)-3-aminometylo-8-fluoro-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S)-3-aminometylo-9-fluoro-5-metylo-nonanowy;
kwas (3S)-3-aminometylo-7-hydroksy-5-metylo-heptanowy; i
kwas (3S)-3-aminometylo-6-hydroksy-5-metylo-heksanowego.

Sposób 5



Związek o strukturze 41 można wytwarzać ze związku o strukturze 39 przez traktowanie odpowiednim jodkiem alkilu (lub alkilosulfonianem), takim jak jodek metylu i podobne, i zasadą, taką jak n-butylohit lub wodorek sodu i podobne, w rozpuszczalniku, takim jak DMSO lub THF i podobne. Korzystnie reakcję

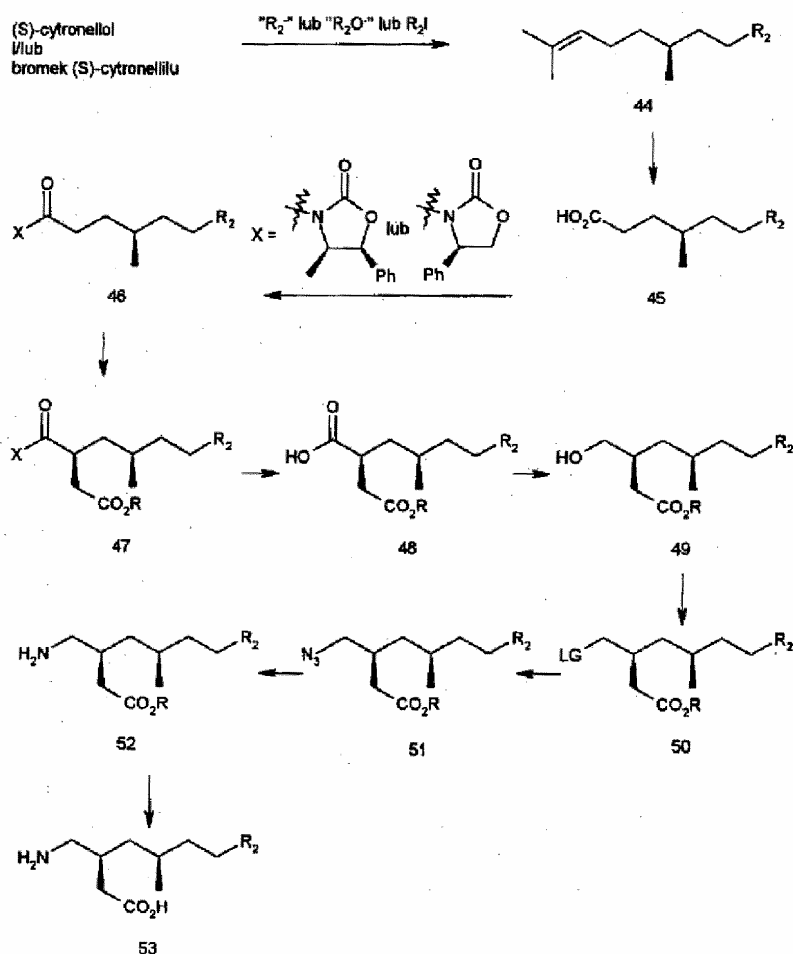
proceedzi się dodając NaH do roztworu alkoholu w DMSO, a następnie dodając jodek alkilu i ogrzewając mieszaninę reakcyjną w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową i refluksiem. Konwersję związków o strukturze 41 do γ -aminokwasów opisano powyżej.

Alternatywnie, związki o strukturze 41 można otrzymywać ze związków o strukturze 42 (gdzie LG = jodek, bromek lub ester kwasu sulfonowego, jak zilustrowano w sposobie 3) przez traktowanie odpowiedniego anionu alkoksylowego w rozpuszczalniku, takim jak DMSO lub THF i podobne. Związek o strukturze 42 będzie również służył jako substrat dla procedur tworzenia wiązania węgiel-węgiel, jak wyłożono w sposobie 3.

Związki, które można wytwarzać w ten sposób, obejmują:

- kwas (3S)-3-aminometylo-7-hydroksy-5-metylo-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-7-metoksy-5-metylo-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-7-etoksy-5-metylo-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-propoksy-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-7-fluorometoksy-5-metylo-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-etoksy)-5-metylo-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3,3,3-trifluoro-propoksy)-heptanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-6-hydroksy-5-metylo-heksanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-6-metoksy-5-metylo-heksanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-6-etoksy-5-metylo-heksanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-propoksy-heksanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-6-fluorometoksy-5-metylo-heksanowy;
- kwas (3S)-3-aminometylo-6-(2-fluoro-etoksy)-5-metylo-heksanowy; i
- kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3,3,3-trifluoro-propoksy)-heksanowy.

Sposób 6



Związki o strukturze 53 można wytwarzać ze związku o strukturze 45, jak pokazano powyżej i według ogólnych procedur opisanych u Hoekstry i in., *Organic Process Research and Development*, 1997; 1: 26-38.

Związki o strukturze 45 można wytwarzać ze związków o strukturze 44 traktując roztworem tri-tlenku chromu w wodzie/kwasie siarkowym. Alternatywne sposoby rozcinania olefin w 44 można stosować jak podaje Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, ACS 1990: 77.

Związki o strukturze 44 (gdzie R_2 = alkil, rozgałęziony alkil, cykloalkil, alkilo-cykloalkil) można wytwarzać z bromku (S)-cytronellilu w reakcjach tworzenia wiązania węgiel-węgiel znanych w dziedzinie i jak opisano w sposobie 3. Można również stosować zastępowanie halogenku z bromku (S)-cytronellilu anionami alkoksylowymi otrzymując związki o strukturze 44, w których R = etery alkoksylowe lub fenoksylowe (i odpowiednie podstawienia zgodnie ze wzorem 1). Alternatywnie (S)-cytronellol można stosować otrzymując związki o strukturze 44 przez traktowanie (S)-cytronellolu zasadą, taką jak wodorek sodu, i traktowanie powstałego alkoholu odpowiednim halogenkiem alkilu z wytworzeniem eterów. W innym sposobie bromek (S)-cytronellilu (lub odpowiedni ester sulfonowy, taki jak, między innymi, ester (S)-3,7-dimetylo-okt-6-enylowy kwasu metanosulfonowego) można zredukować odpowiednim borowodorkiem metalu lub wodorkiem glinu, takim jak LAH, otrzymując (R)-2,6-dimetylo-okt-2-en.

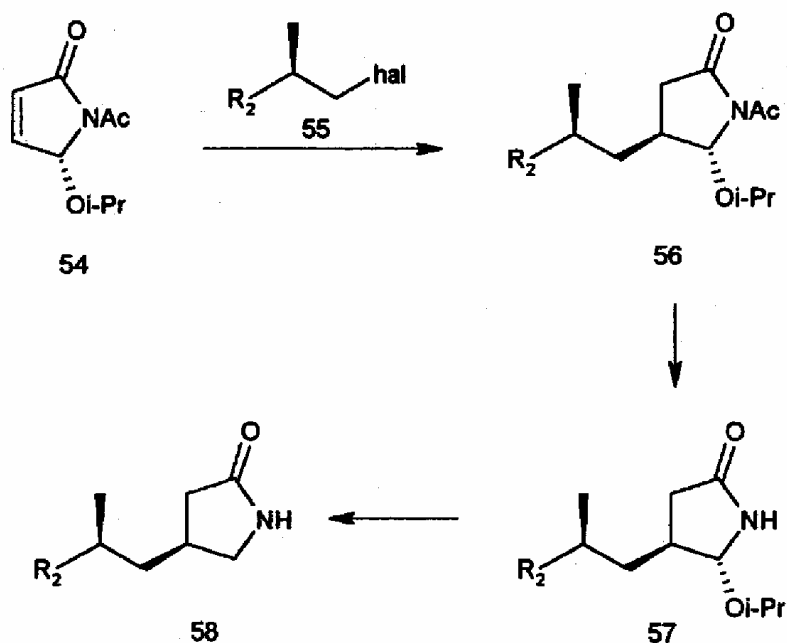
Dla specjalisty w dziedzinie będzie zrozumiałe, że racjonalny wybór R- lub S-cytronellolu lub bromku R- lub S-cytronellilu spowoduje otrzymanieżądanego izomeru przy C5 w końcowym aminokwasie.

Związki, które można wytwarzać w ten sposób, obejmują:

kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-metoksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-etoksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-propoksy-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-izopropoksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-t-butoksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-fluorometoksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-etoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3,3,3-trifluoro-propoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-benzylksy-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-fenoksy-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(4-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(3-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(2-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(4-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(3-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(4-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(3-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-(2-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(4-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(2-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(4-nitro-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3-nitro-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(2-nitro-fenoksy)-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-cyklopropylo-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-cyklobutylo-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-cyklopentylo-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-cykloheksylo-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-cyklopropylo-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-cyklobutylo-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-cyklopentylo-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-cykloheksylo-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowy;
kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy;

kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-undekanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,9-dimetylo-dekanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,8-dimetylo-nonanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-fluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-fluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8,8,8-trifluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-7-fenilo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-chloro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-chloro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-chloro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-metoksy-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-metoksy-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-metoksy-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-fluoro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-fluoro-fenilo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-fenilo)-5-metylo-heptanowy; i
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,10-dimetylo-undekanowy.

Sposób 7



Związek o strukturze 58 można wytwarzać ze związku o strukturze 57 traktując eteratem dietylowym trifluoroborowodoru i trietylosilanem w rozpuszczalniku, takim jak CH₂Cl₂. Alternatywnie sposób opisany u Meyersa, J. Org. Chem., 1993; 58: 36-42, można stosować traktując związek o strukturze 57 cyanoborowodorkiem sodu w rozpuszczalniku, takim jak THF/metanol z 3% HCl w metanolu.

Związek o strukturze 57 można wytwarzać ze związku o strukturze 56 traktując dimetyloaminę w rozpuszczalniku, takim jak DMF i podobne według procedury Koota, Tetrahedron Lett., 1992; 33: 7969-7972.

Związek o strukturze 56 można wytwarzać ze związku o strukturze 54 przez traktowanie odpowiedniego pierwszorzędowego halogenku 55 (jodku, bromku lub chlorku) w standardowych warunkach transmetalacji z t-BuLi i traktowanie powstałego metaloorganicznego reagentu odpowiednią solą miedzi, taką jak między innymi, bromek miedzi lub miedzi jodek. Powstały organo-miedzian dodaje się do laktamu (patrz Koot i in., J. Org. Chem., 1992; 57: 1059-1061, wytwarzanie chiralnego laktamu 54) w rozpuszczalniku, takim jak THF i podobne. Procedura Koota, Tetrahedron Lett., 1992; 33: 7969-7972 ilustruje ten sposób.

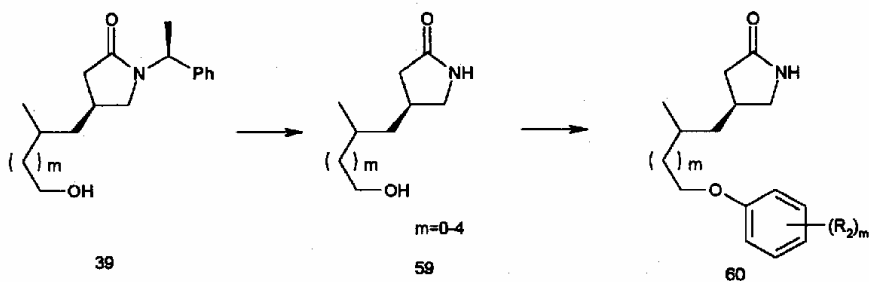
Specjalista w dziedzinie zrozumie, że racjonalny dobór pierwszorzędowych R- lub S-halogenków 55 spowoduje otrzymanieżądanego izomeru przy C5 w końcowym aminokwasie.

Związki, które można wytwarzać w ten sposób, obejmują:

kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-etoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-propoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-izopropoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-t-butoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-fluorometoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(2-fluoroetoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(3,3,3-trifluoropropoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-fenoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(4-chloro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(3-chloro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(2-chloro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(4-fluoro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(3-fluoro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(2-fluoro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(4-metoksy-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(3-metoksy-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(2-metoksy-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(4-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(3-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-(2-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-metoksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-etoksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-propoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-izopropoksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-t-butoksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-fluorometoksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-fluoro-etoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3,3,3-trifluoro-propoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-fenoksy-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(4-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(2-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(4-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(2-nitro-fenoksy)-heksanowy;
kwasy (3S,5S)-3-aminometylo-6-benzyl-oksy-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-6-cyklopropylo-5-metylo-heksanowy,
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-6-cyklobutylo-5-metylo-heksanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-6-cyklopentylo-5-metylo-heksanowy,
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-6-cykloheksylo-5-metylo-heksanowy,
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy;
kwasy (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-undekanowy;

kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dodekanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,7-dimetylo-oktanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,8-dimetylo-nonanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,9-dimetylo-dekanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5,10-dimetylo-undekanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5,6-dimetylo-heptanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5,6,6-trimetylo-heptanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-cyklopropylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7-fluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8-fluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-7,7,7-trifluoro-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-8,8,8-trifluoro-5-metylo-oktanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-6-fenylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-chloro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-chloro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-chloro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-metoksy-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-metoksy-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-metoksy-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(4-fluoro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(3-fluoro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-6-(2-fluoro-fenylo)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-7-fenylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-chloro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-chloro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-chloro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-metoksy-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-metoksy-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-metoksy-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(4-fluoro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(3-fluoro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-fenylo)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-hept-6-enowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-okt-7-enowy;
 kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-non-8-enowy;
 kwas (E)-(3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (Z)-(3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-okt-6-enowy;
 kwas (Z)-(3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (E)-(3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-non-6-enowy;
 kwas (E)-(3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (Z)-(3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-non-7-enowy;
 kwas (Z)-(3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dec-7-enowy; i
 kwas (E)-(3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-undec-7-enowy.

Sposób 8



Związek o strukturze 60 można wytwarzać ze związku o strukturze 59 przez traktowanie odpowiednio podstawionym fenolem (w tym samym fenolem) w warunkach opisanych przez Mitsunobu, *Synthesis*, 1981: 1.

Związek o strukturze 59 można wytwarzać ze związku o strukturze 39 traktując sodem lub litem metalicznym i podobnie w amoniaku.

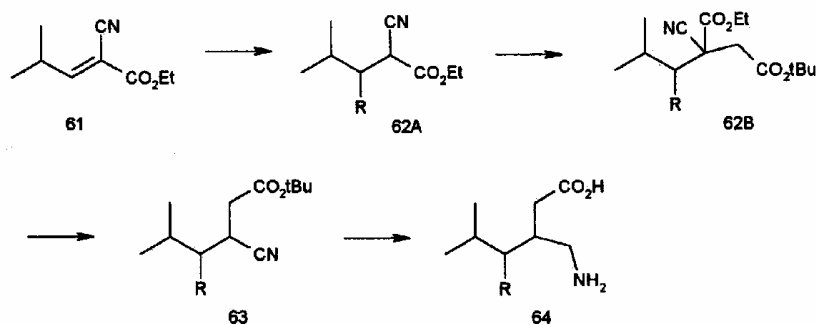
Korzystnie, reakcję prowadzi się z sodem metalicznym w amoniaku.

Bezpośrednia hydroliza związku 60 pozwoli otrzymać żądany aminokwas lub można stosować podejście przez hydrolizę zabezpieczonego Boc laktamu.

Związki, które można wytwarzać w ten sposób, obejmują: kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-fenoksy-heptanowy;

kwas (3S)-3-aminometylo-7-(4-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(3-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(2-chloro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(4-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(3-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(2-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(4-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(3-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-7-(2-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(4-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(2-trifluorometylo-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(4-nitro-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(3-nitro-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-7-(2-nitro-fenoksy)-heptanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(3-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(2-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(4-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(3-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(2-fluoro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(4-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(3-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(2-metoksy-fenoksy)-5-metylo-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(4-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(2-trifluorometylo-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(4-nitro-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(3-nitro-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-(2-nitro-fenoksy)-heksanowy;
 kwas (3S)-3-aminometylo-5-metylo-6-fenoksy-heksanowy; i
 kwas (3S)-3-aminometylo-6-(4-chloro-fenoksy)-5-metylo-heksanowy.

Sposób 9 Synteza C-4 podstawionych analogów



Związek o strukturze 64 można wytwarzać ze związku o strukturze 63 przez traktowanie 63 wodorem przy 50 psi w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raneya w obecności zasady, takiej jak trietyloamina

w organicznym rozpuszczalniku np. metanolu. Powstały produkt traktuje się następnie wodnym roztworem kwasu, takim jak 6N HCl w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową i refluksiem. Powstałą mieszaninę można poddać chromatografii jonowymiennej dla wydzielenia produktu 64.

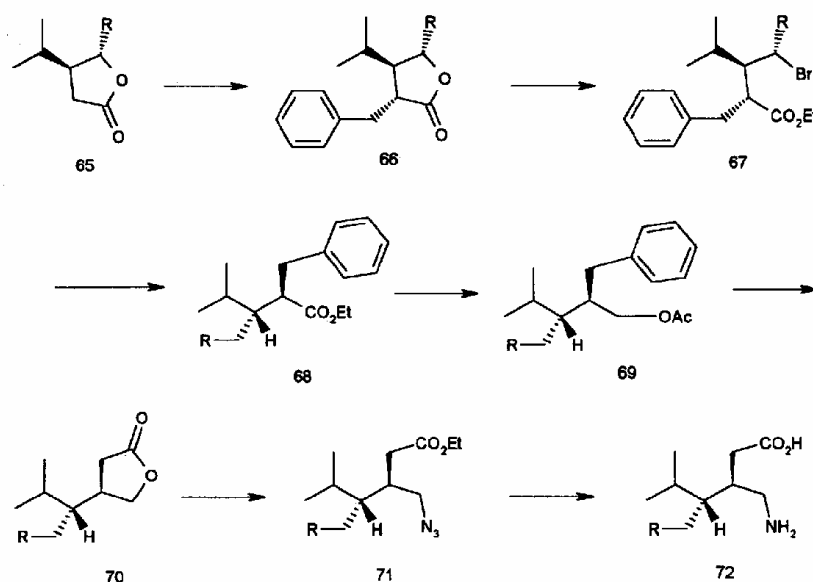
Związek o strukturze 63 można wytwarzać ze związku o strukturze 62B traktując odpowiednią zasadą, taką jak między innymi wodorek sodu, n-butyloxit i podobne, i reagent alkilujący, taki jak bromooctan t-butyłu lub bromooctan benzylu w rozpuszczalniku, takim jak DMSO lub THF i podobne. Korzystnie, reakcję prowadzi się traktując roztwór związku o strukturze 62B w THF wodorkiem sodu i alkilację powstałego anionu bromooctanem t-butyłu.

Związek o strukturze 62B można wytwarzać ze związku o strukturze 62A traktując chlorkiem sodu w rozpuszczalniku, takim jak wodny roztwór DMSO, w temperaturze pomiędzy 50°C i refluksiem.

Związek o strukturze 62A można wytwarzać ze związku o strukturze 61 traktując odpowiednim halogenkiem alkilometalu, takim jak reagent alkilolityowy lub halogenek organomagnezu w rozpuszczalniku, takim jak THF lub eter, w obecności soli miedzi, takiej jak między innymi jodek miedzi, bromek miedzi z siarczkiem dimetylu. Alternatywnie, reakcję można prowadzić przez traktowanie nitrilu w rozpuszczalniku, takim jak eter, w temperaturze pokojowej lub niższej, chlorkiem alkilomagnezu.

Związek taki jak 61 można wytwarzać zgodnie ze znanymi procedurami literaturowymi pomiędzy kondensacją aldehydu izobutylowego i cyjanooctanu metylu.

Sposób 10: Podstawienie C-4



Podwójnie rozgałęzione 3-podstawione analogi GABA 72 można wytwarzać w dwu etapach z azydku 71 przez uwodornienie azydku 71 w obecności katalizatora ze szlachetnego metalu, takiego jak 5% pallad na węglu, i hydrolizę powstałego laktamu z silnym kwasem, takim jak 6N HCl w temperaturze wrzenia. Końcowy produkt 72 można następnie wydzielić stosując chromatografię jonowymienną.

Związek 71 można wytwarzać w dwu etapach traktując lak-ton, taki jak 70, HBr w rozpuszczalniku, takim jak etanol, w temperaturze, takiej jak 0°C, i poddając powstały bromek reakcji z azydkiem sodu w rozpuszczalniku, takim jak dimetylosulfotlenek, w temperaturze pomiędzy 10°C i 80°C.

Lakton 70 można wytwarzać w dwu etapach przez utlenianie związku, takiego jak 69, utleniaczem, takim jak nadjodan sodu, w obecności katalitycznej ilości trichlorku rutenu w rozpuszczalniku, takim jak acetonitryl, w temperaturze pomiędzy 0°C i 100°C i traktowanie powstałego związku węglanem potasu w metanolu, w temperaturze pomiędzy 25°C i 70°C i następnie traktowanie kwasem, takim jak kwas p-toluenosulfonowy, w rozpuszczalniku, takim jak THF, w temperaturze wrzenia lub wodnym roztworem kwasu, takim jak HCl w wodzie w temperaturze otoczenia.

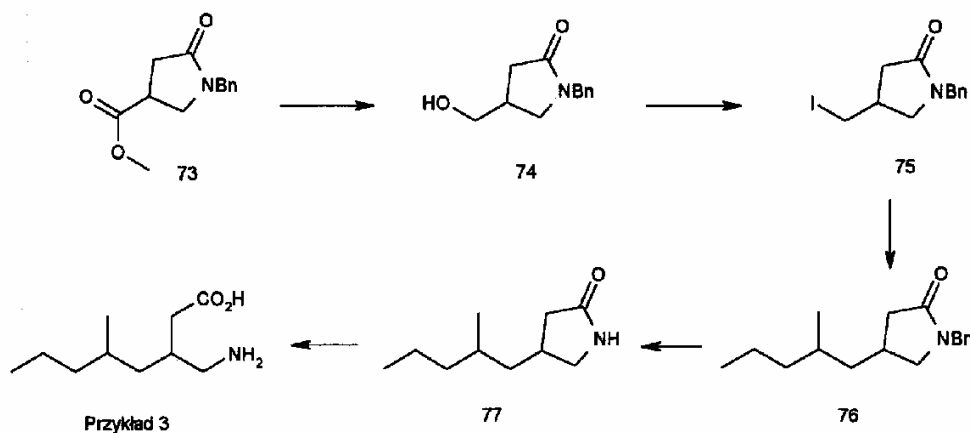
Związek taki jak 69 można wytwarzać przez redukcję związku, takiego jak 68, wodorkowym środkiem redukującym, takim jak wodorek glinowo-litowy w rozpuszczalniku, takim jak eter lub THF i reakcję powstałego alkoholu środkiem acylującym, takim jak bezwodnik octowy w obecności zasady, takiej jak trietyloamina lub pirydyna lub tym podobne.

Związki o strukturze 68 można wytwarzać w reakcji związku, takiego jak 67, wodorem pod ciśnieniem w przybliżeniu 50 psi w obecności katalizatora ze szlachetnego metalu, takiego jak 5% pallad na węglu w rozpuszczalniku, takim jak etanol.

Związek o wzorze 67 można wytwarzać w reakcji związku o strukturze 66 z roztworem etanolu nasyconego gazowym bromowodorem. Związek taki jak 66 można wytwarzać ze związku takiego jak 65 przez traktowanie związku mocną zasadą, taką jak diizopropylamina litu w rozpuszczalniku, takim jak THF, w temperaturze, takiej jak -78°C i reakcję powstałego anionu ze związkiem, takim jak bromek benzylu lub jodek benzylu. Związki o strukturze 66 ($R = \text{H}$ lub niższy alkil) można wytwarzać w postaci optycznie czynnej sposobami znanymi w literaturze (Davies, J. Org. Chem., 1999; 64 (23): 8501-8508; Koch J. Org. Chem., 1993; 58 (10): 2725-37; Afonso, Tetrahedron, 1993; 49 (20): 4283-92; Bertus, Tetrahedron, Asymmetry 1999; 10 (7): 1369-1380; Yamamoto, J. Am. Chem. Soc, 1992; 114 (20): 7652-60).

Konkretne przykłady

Przykład 3: Synteza kwasu 3-aminometylo-5-metylo-oktanowego



1-benzyl-4-hydroksymetylo-pirolidyn-2-on 74

Borowodorek sodu (8,0 g, 0,211 mol) dodano do roztworu 1-benzyl-5-okso-3-pirolidynokarboksyłanu metylu 73 (patrz Zoretic i in., J. Org. Chem., 1980; 45: 810-814 za ogólnymi sposobami syntezy) (32,0 g, 0,137 mol) w 1,2-dimetoksyetan (600 ml) i poddawano refluksowi przez 19 godzin. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano 200 ml wody. Reakcję zatrzymano 1M kwasem cytrynowym i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano dichlorometanem, osuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do suchej masy otrzymując 17,47 g, 62% alkoholu 74 jako przejrzysty olej. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, $J = 14,7$), 4,46 (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). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 207 [$M + 2\text{H}$, 66%]. IR (KBr) 3345, 2946, 2866, 1651, 1445, 1025, 737 i 698 cm^{-1} .

1-benzyl-4-jodometylo-pirolidyn-2-on 75

Do laktamu alkoholu 74 (11,18 g, 0,056 mol) w 210 ml toluenu dodano po kolei trifenylofosfinę (20,0 g, 0,076 mol), imidazol (10,8 g, 0,159 mol) i jod (19,0 g, 0,075 mol). Po wymieszaniu zawiesiny przez 1,5 godziny supernatant wylano do innej kolby. Lepką żółtą pozostałość przemyto dwukrotnie eterem i roztwory połączono. Rozpuszczalnik odparowano i pozostałość poddano chromatografii na krzemionce, eluując mieszaniną 1:1 aceton/heksan, otrzymując 7,92 g, 46% jodolaktamu 75 jako żółty olej. $^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7,8$ i 2,2), 1,20 (dd, 1H, $J = 5,6$ i 4,4), 3,12 (dd, 1H, $J = 7,3$ i 2,4), 2,96 (dd, 1H, $J = 5,8$ i 4,4), 2,60 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H, $J = 0,5$ i 9,7). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 224 [$M - \text{HBn}$, 94%], 317 [$M + 2\text{H}$, 64%]. IR 3027, 2917, 1688, 1438, 1267, 701 cm^{-1} .

1-benzyl-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 76

Do zawiesiny opiłków magnezu (0,50 g, 0,021 mol) w 15 ml suchego THF pod azotem dodano kryształ jodu i 2-bromopentan (2,88 g, 0,019 mol). Po egzotermicznej reakcji, którą okresowo chłodzono na łaźni lodowej, mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. 8 ml Li_2CuCl_4 (wytworzonego z 84 mg LiCl i 134 mg CuCl_2 w 10 ml suchego THF) dodano w temperaturze 0°C , następnie kroplami 1-benzyl-4-jodometylopyrrolidyno-2-on 75 w 15 ml suchego THF, i powstałą zawiesinę pozostawiono z mieszaniną w temperaturze 0°C przez 3 godziny. Mieszaninę kontynuowano

w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę przed zalaniem nasyconym roztworem chlorku amonu. Dodano wodę dla rozpuszczenia powstałego osadu, i roztwór ekstrahowano eterem i osuszono nad siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddano chromatografii na krzemionce elując mieszaniną 1:1 aceton/heksan otrzymując 1,13 g, 69% 1-benzylo-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 76. $^1\text{H-NMR}$ (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). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 261 [M + 2H, 100%], 301 [M - H + CH_3CN , 82%], 260 [M + H, 72%].

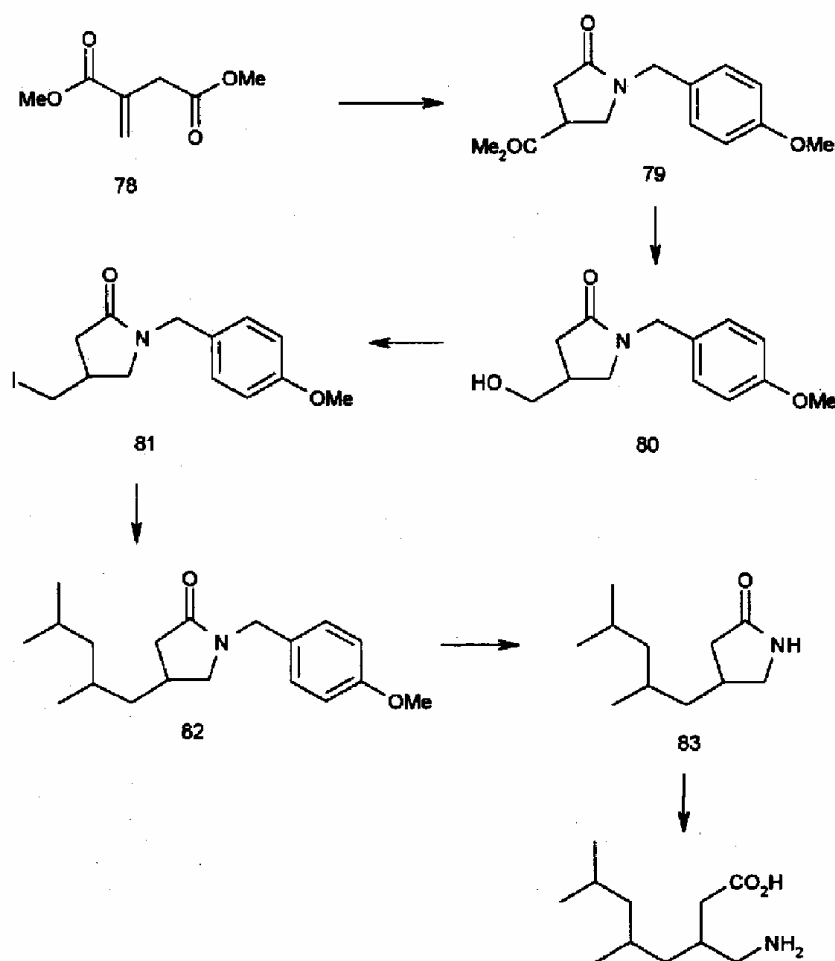
4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 77

250 ml trójszyjną kolbę wyposażoną w skraplacz z suchym lodem oziębiono do -78°C . Amoniak (80 ml) skroplono do kolby i dodano 1-benzylo-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 76 (1,67 g, 0,006 mol) w 15 ml THF. Dodano świeżo pocięte kawałki sodu do stanu utrzymywania się głębokiego niebieskiego koloru. Łaźnię chłodzącą usunięto i mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze wrzenia (-33°C) przez godzinę. Reakcję zatrzymano chlorkiem amonu i nadmiar amoniaku pozostawiono do odparowania. Powstałą pozostałość rozcieńczono wodą, ekstrahowano dichlorometanem i osuszono nad siarczanem magnezu. Odparowanie rozpuszczalnika, a następnie chromatografia na krzemionce z elucją mieszaniną 1:1 aceton/heksan dała 0,94 g, 86% 4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 77. $^1\text{H-NMR}$ (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). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 212 [M + 2H + CH_3CN , 100%], 171 [M + 2H, 72%], 170 [M + 1H, 65%].

Kwas 3-aminometylo-5-metylo-oktanowy (przykład 3)

4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 77 (0,94 g, 0,007 mol) rozpuszczono w 70 ml 6N HCl i poddawano refluksowi przez 20 godzin. Roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i roztwór wodny pozostałości podano na żywicę jonowymienną Dowex 50WX 8-100 (silnie kwasową), którą przemyto wodą o czystości do HPLC. Kolumnę eluowano, najpierw wodą do stałego pH eluentu, a następnie 5% roztworem wodorotlenku amonu. Frakcje wodorotlenku amonu odparowano i azeotropowano toluenem. Białe ciało stałe przemyto acetonem, przesączono i osuszono w piecu próżniowym przez 24 godziny otrzymując aminokwas 0,61 g, 59%. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,14 (brm, 1H), 1,60 (brm, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,18 (m, 2H), 0,60 (m, 6H). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 188 [M + H, 100%].

P r z y k ł a d 4: Synteza kwasu 3-aminometylo-5,7-dimetylo-oktanowego.



Przykład 4

Ester metylowy kwasu 1-(4-metoksy-benzyl)-5-okso-pirolidyno-3-karboksylowego 79

Do 4-metoksybenzylaminy (42 g, 0,306 mol) w metanolu (40 ml) w temperaturze 0°C dodano itakonian dimetylu (48 g, 0,306 mol) w metanolu (13 ml). Roztwór mieszało w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Do roztworu dodano 1N HCl, a następnie eter. Dwie warstwy oddzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO₄). Przy odsączaniu środka suszącego żądany materiał 79 wytrącił się z roztworu, który zebrano i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. 23,26 g, 29%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 64 [M + H, 100%]. Analiza, obliczone dla C₁₄H₁₇N₁O₄: C, 63,87; H, 6,51; N, 5,32. Znaleziono: C, 63,96; H, 6,55; N, 5,29.

4-hydroksymetylo-1-(4-metoksy-benzyl)-pirolidyn-2-on 80

NaBH₄ (15 g, 0,081 mol) dodano w porcjach do estru 79 w etanolu (600 ml) w temperaturze pokojowej. Po 4,5 godziny ostrożnie dodano wodę (~200 ml) do reakcji i roztwór mieszało w temperaturze pokojowej przez noc. Powstałe ciało stałe usunięto przez odsączenie i przesącz zatręszono otrzymując alkohol 80 jako olej. 15,33 g, 81%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 235 [M + H, 100%].

4-jodometylo-1-(4-metoksy-benzyl)-pirolidyn-2-on 81

Do alkoholu 80 (12,9 g, 0,055 mol) w PhMe dodano trifenylofosfinę (20 g, 0,077 mol), imidazol (10,8 g, 0,16 mol) i jod (19 g, 0,075 mol). Zawiesinę mieszało w temperaturze pokojowej przez 5 godzin. Dodano nasycony roztwór wodny tiosiarczanu sodu i dwie warstwy oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne przemyto solanką, osuszono (MgSO₄) i zatręszono. Chromatografia rzutowa (6:1 do 4:1 toluen/acetone) pozostałości dała jodek 81 jako olej. 11,9 g, 63%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 346 [M + H, 100%].

4-(2,4-dimetylo-pentylo)-1-(4-metoksy-benzyl)-pirolidyn-2-on 82

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania 1-benzyl-4-(2-metylo-pentylo)pirolidyn-2-onu 76 otrzymując 4-(2,4-dimetylo-pentylo)-1-(4-metoksy-benzyl)-pirolidyn-2-on jako olej. 1,22 g, 29%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 304 [M + H, 100%].

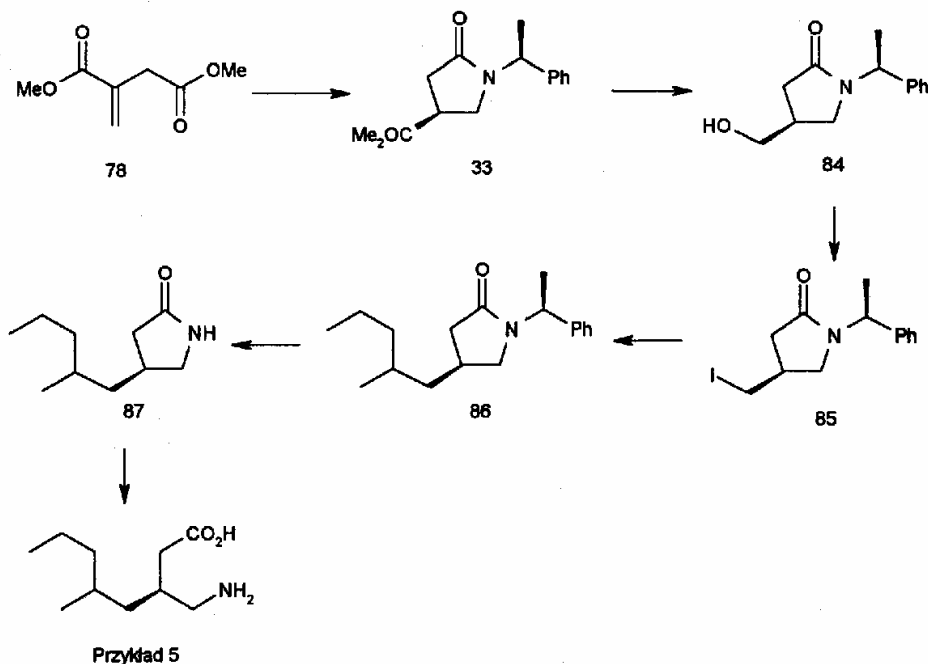
1-(2,4-dimetylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 83

Do laktamu (1,17 g, 3,86 mmol) w MeCN (20 ml) w temperaturze 0°C dodano azotan cerowo-amonowy (4,2 g, 7,7 mmol) w (10 ml). Po 50 minutach dodano kolejną porcję azotanu cerowo-amonowego (2,1 g, 3,86 mmol) i po godzinie mieszanie zaabsorbowano na krzemionce i poddano chromatografii rzutowej otrzymując olej. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 183 [M + H, 100%].

Kwas 3-aminometylo-5,7-dimetylo-oktanowy (przykład 4)

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania kwasu 3-aminometylo-5-metylooktanowego (przykład 3) otrzymując aminokwas jako ciało stałe. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 202 [M + H, 100%].

P r z y k ł a d 5: Synteza kwasu (S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego



(S)-4-hydroksymetylo-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-2-on 84 Do estru 33 (49 g, 0,198 mol) w EtOH (600 ml) dodano borowodorek sodu (22 g, 0,595 mol). Po 7 godzinach ostrożnie dodano 1M kwas cytrynowy i po ustaniu pienienia dodano wodę do całkowitego zatrzymania reakcji. Etanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i dodano octan etylu. Powstałe dwie warstwy oddzielono, fazę wodną ekstrahowano EtOAc i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zleżono otrzymując ciężki olej. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): [M + H, 100%].

(S)-4-jodometylo-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-2-on 85

Zastosowano procedurę podobną do jodowania związku 80 otrzymując jodek 85 jako olej. 35,2 g, 56%. Analiza, obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{I}_1\text{N}_1\text{O}_1$: C, 47,43; H, 4,90; N, 4,25. Znaleziono: C, 47,41; H, 4,83; N, 4,17.

4-(2-metylo-pentylo)-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-2-on 86

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania 1-benzyl-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 76 otrzymując 2,71 g, 81,0% 86 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 274 [M + 1H, 100%], 315 [M + H + CH_3CN , 65%].

(S)-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 87

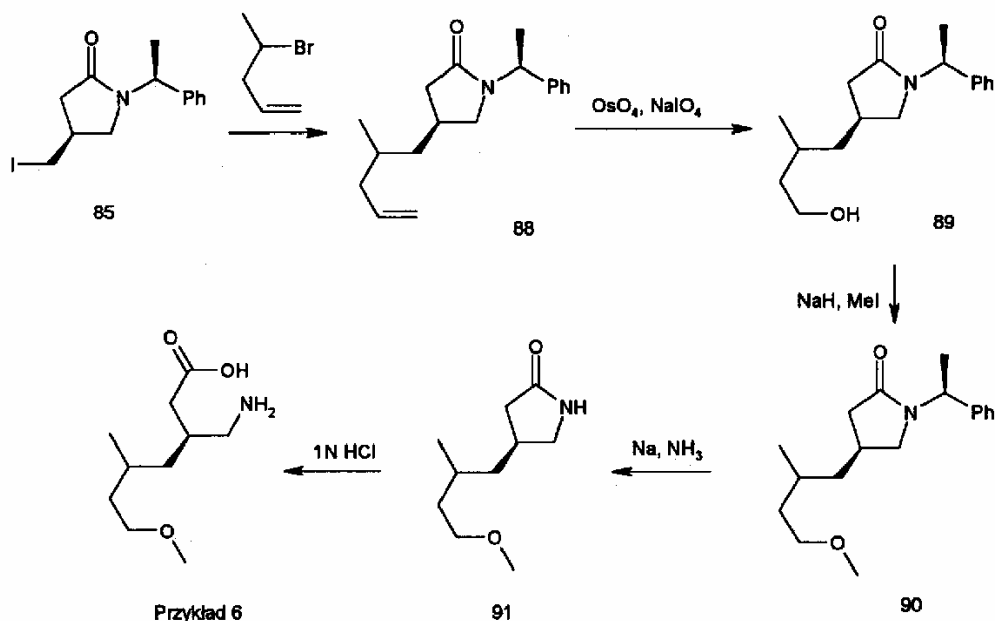
Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania 4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 77 otrzymując 1,14 g, 72,8% 87 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 170 [M + 1H, 10%], 211 [M + 1H + CH_3CN , 90%].

P r z y k ł a d 5: Kwas (S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania kwasu 3-aminometylo-5-metylooktanowego (przykład 3) otrzymując aminokwas (przykład 5) 0,88 g, 74,3%. $^1\text{H-NMR}$ (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). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 188 [M + 1H, 100%], 186 [M - 1H, 100%], 229 [M + 1H + CH₃CN, 30%].

Przykład 6: Synteza kwasu (S)-3-aminometylo-7-metoksy-5-metylo-heptanowego



(S)-4-(2-metylo-pent-4-enylo)-1-((S)-1-fenylo-etylo)-pirolidyn-2-one 88

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania 1-benzylo-4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 76 otrzymując addukt 88 jako olej. 6 g, 74%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 272 [M + H, 100%].

(S)-4-(4-hydroksy-2-metylo-butylo)-1-((S)-1-fenylo-etylo)-pirolidyn-2-on 89

OsO₄ (2 ml 4% (wagowo) roztworu w t-BuOH) dodano do alkenu 88 (5,8 g, 0,021 mol) w THF/H₂O (3:1, 100 ml). Po godzinie dodano nadjodan sodu (11,4 g, 0,053 mol). Po 2 godzinach zawiesinę przesączono i ciała stałe przemyto dichlorometanem. Przesącz zatężono i pozostałość azeotropowano z toluenem. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i dodano borowodorek sodu (2,5 g). Zawiesinę mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Dodano 1N kwas cytrynowy i mieszaninę rozcieńczono eterem. Powstałe dwie warstwy rozdzielono i wodną fazę ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO₄) i zatężono. Chromatografia rzutowa (1:1 heksan/EtOAc) pozostałości dała olej. 4,2 g, 73%. Widmo masowe, 772/z (względne natężenie): 276 [M + H, 100%].

(S)-4-(4-metoksy-2-metylo-butylo)-1-((S)-1-fenylo-etylo)-pirolidyn-2-on 90

Do alkoholu 89 (2 g, 7,66 mmol) w DMSO (60 ml) w temperaturze pokojowej dodano NaH (368 mg, 60% w oleju). Po 30 minutach dodano jodek metylu (1,08 g, 7,66 mmol) i roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez noc, po czym mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą (500 ml). Roztwór ekstrahowano eterem i połączone organiczne ekstrakty osuszono (MgSO₄) i zatężono. Chromatografia rzutowa (90% do 50% heksan/acetone) pozostałości dała produkt 90 jako olej (1,1 g, 52%). Widmo masowe m/z 290 (M + H, 100%).

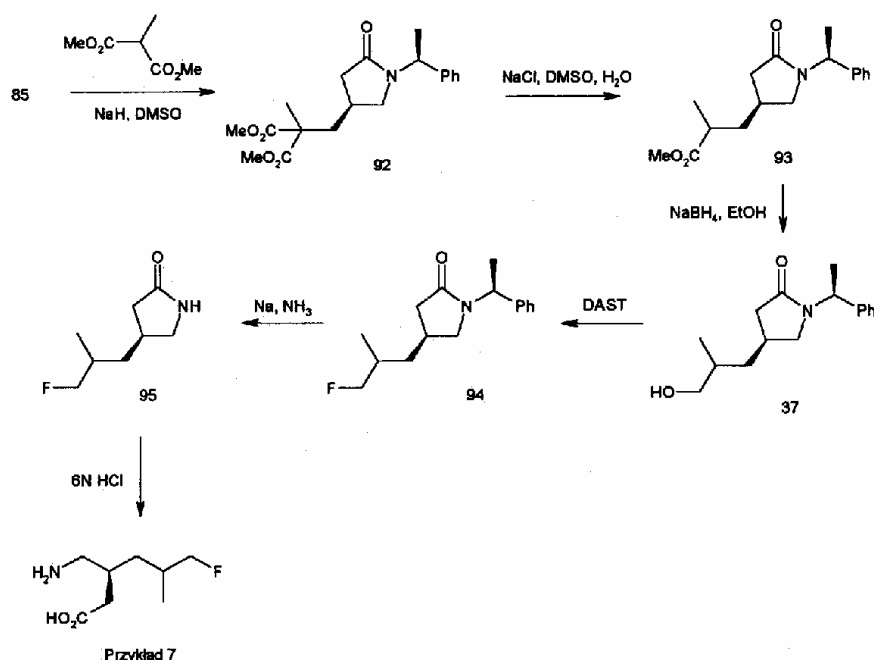
(S)-4-(4-metoksy-2-metylo-butylo)-pirolidyn-2-on 91

Zastosowano procedurę podobną do syntezy 4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 77 otrzymując laktam 91 jako olej. Widmo masowe m/z 186 (M + H, 100%).

Przykład 6: Kwas (S)-3-aminometylo-7-metoksy-5-metylo-heptanowy

Zastosowano procedurę podobną do syntezy z przykładu 3. Powstały aminokwas wydzielony z chromatografii jonowymiennej rekrytalizowano z metanolu/octanu etylu otrzymując związek z przykładu 6 jako białe ciała stałe. Widmo masowe m/z 204 (M + H, 100%). Analiza, obliczone dla C₁₀H₂₁N₁O₃: C, 59,09; H, 10,41; N, 6,89. Znaleziono: C, 58,71; H, 10,21; N, 6,67.

Przykład 7: Synteza kwasu (S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowego



Ester dimetylowy kwasu 2-metylo-2-[(S)-5-okso-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-3-ylometylo]-malonowego 92

Do metylomalonianu dimetylu (1,06 g, 7,29 mmol) w DMSO (7 ml) w temperaturze pokojowej dodano NaH (291 mg 60% dyspersji w oleju). Po zakończeniu pienienia dodano laktam 85 (2 g, 7,29 mol) w DMSO (5 ml). Po godzinie dodano wodę i roztwór wodny ekstrahowano eterem. Połączone organiczne ekstrakty osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (1:1 heksan/aceton) pozostałości dała produkt jako olej (1,7 g, 81%). Widmo masowe m/z 348 ($M + H$, 100%).

Ester metylowy kwasu 2-metylo-3-[(S)-5-okso-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-3-yl]-propionowy 93

Ester 92 (483 mg, 1,4 mmol), NaCl (104 mg, 1,8 mmol), wodę (105 ml) i DMSO (5 ml) ogrzewano do refluxu przez 2 godzin. Roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano wodę i roztwór wodny ekstrahowano eterem. Połączone organiczne ekstrakty osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (80% do 66% heksan/aceton) pozostałości dała produkt jako olej (160 mg, 40%). Widmo masowe m/z 290 ($M + H$, 100%).

(S)-4-(3-hydroksy-2-metylo-propylo)-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-2-on 37

Do estru 93 (4,82 g, 0,017 mol) w EtOH (100 ml) dodano NaBH_4 (3,7 g, 0,10 mol) i mieszaninę ogrzewano do refluxu przez 2,5 godziny. Roztwór ochłodzono do 0°C i ostrożnie dodano 1M kwas cytrynowy, a następnie wodę. Roztwór zatężono do połowy objętości i ekstrahowano eterem. Połączone organiczne ekstrakty osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (1:1 heksan/aceton) pozostałości dała produkt jako olej (2,6 g, 59%). Widmo masowe m/z 262 ($M + H$, 100%).

(S)-4-(3-fluoro-2-metylo-propylo)-1-((S)-1-fenyl-etylo)-pirolidyn-2-on 94

Do DAST (1 g, 6,2 mmol) w CH_2Cl_2 (20 ml) w temperaturze -78°C dodano alkohol 37 w CH_2Cl_2 (10 ml). Po godzinie w temperaturze -78°C roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 7 godzinach roztwór ostrożnie zalano nasyconym roztworem wodnym wodorowęglanu sodu i dwie warstwy oddzielono. Fazę organiczną osuszono (MgSO_4) i zatężono. Chromatografia rzutowa (90% do 66% heksan/aceton) pozostałości dała produkt jako olej (600 mg, 37%). Widmo masowe m/z 264 ($M + H$, 100%).

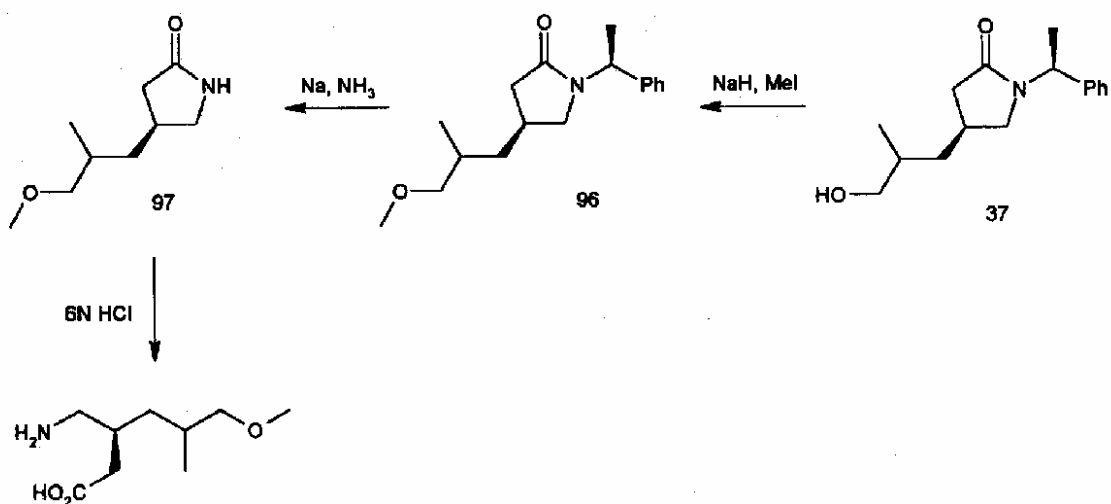
(S)-4-(3-fluoro-2-metylo-propylo)-pirolidyn-2-on 95

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania 4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 77 otrzymując laktam jako olej (242 mg, 68%). Widmo masowe m/z 159 (M , 100%).

Przykład 7 Kwas (S)-3-aminometylo-6-fluoro-5-metylo-heksanowy

Zastosowano procedurę podobną do syntezy z przykładu 3. Powstały aminokwas wydzielony z chromatografii jonowymiennej rekrytalizowano z metanolu/octanu etylu otrzymując związek z przykładu 7 jako białe ciało stałe. Widmo masowe m/z 177 (M , 100%). Analiza, obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{F}_1\text{N}_1\text{O}_2$: 0,02 H_2O : C, 54,11; H, 9,10; N, 7,89. Znalezione: C, 53,75; H, 9,24; N, 7,72.

Przykład 8: Synteza kwasu (S)-3-aminometylo-6-metoksy-5-metylo-heksanowego



Przykład 8

(S)-4-(3-metoksy-2-metylo-propylo)-1-((S)-1-fenylo-etylo)-pirolidyn-2-on 96

Zastosowano procedurę podobną do syntezy (S)-4-(4-metoksy-2-metylo-butylo)-1-((S)-1-fenylo-etylo)-pirolidyn-2-onu 90 otrzymując eter 96 jako olej (90 mg, 37%). Widmo masowe m/z 276 (M+H, 100%).

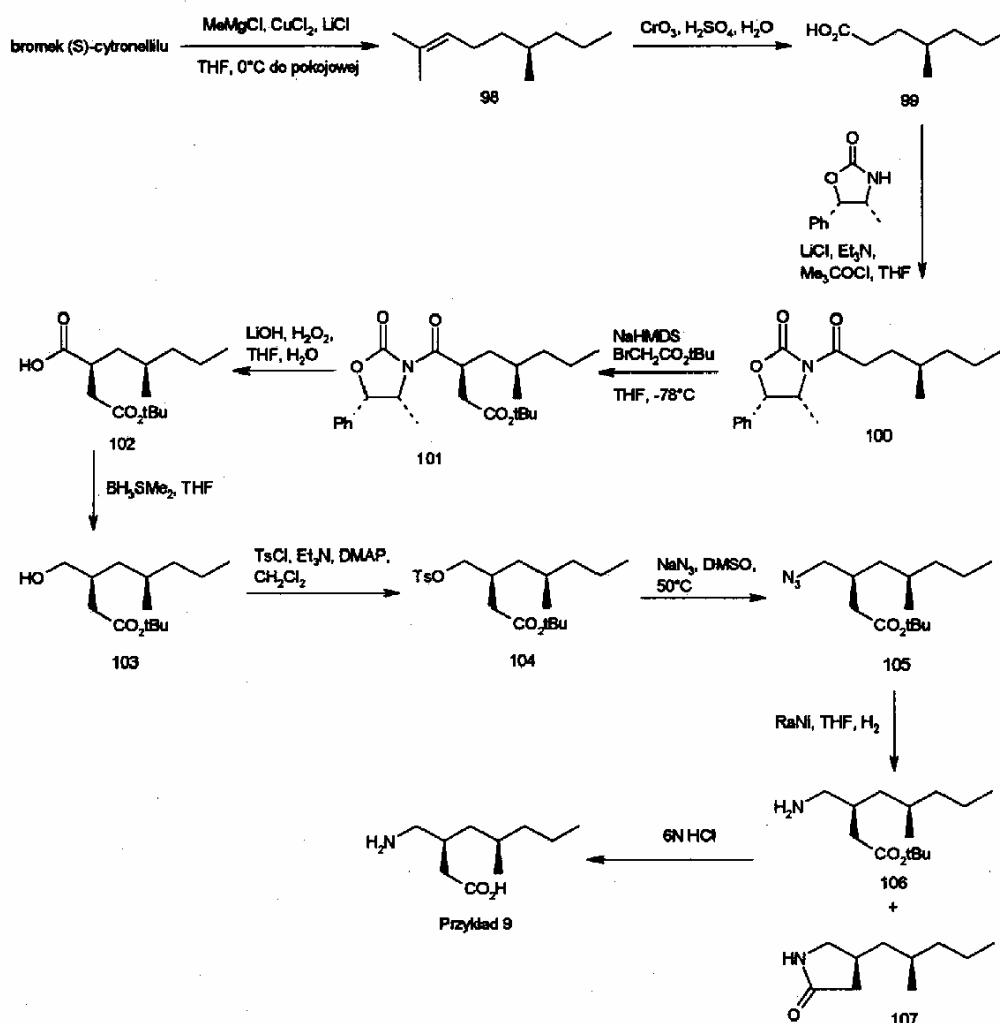
(S)-4-(3-metoksy-2-metylo-propylo)-pirolidyn-2-on 97

Zastosowano procedurę podobną do syntezy 4-(2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-onu 77 otrzymując 97 jako olej (760 mg, 93%). Widmo masowe m/z 171 (M+H, 100%).

Przykład 8 Kwas (S)-3-aminometylo-6-metoksy-5-metylo-heksanowy

Zastosowano procedurę podobną do syntezy z przykładu 3. Powstały aminokwas wydzielony z chromatografii jonowymiennej rekrytalizowano z metanolu/octanu etylu otrzymując związek z przykładu 8 jako białe ciało stałe. Widmo masowe m/z 190 (M + H, 100%). 7Analiza, obliczone dla $C_9H_{19}N_1O_3$: C, 57,12; H, 10,12; N, 7,40. Znaleziono: C, 57,04; H, 10,37; N, 7,30. Drugi rzut strącono z cieczy macierzystej (stosunek 1:5 izomerów C5 według 1H NMR). Widmo masowe m/z 190 (M+H, 100%).

Przykład 9: Synteza chlorowodorku kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego



(R)-2,6-dimetylo-non-2-en 98

Do bromku (S)-cytronellilu (50 g, 0,228 mol) w THF

(800 ml) w temperaturze 0°C dodano LiCl (4,3 g), a następnie CuCl₂ (6,8 g). Po 30 minutach dodano chlorek metylomagnezu (152 ml 3M roztworu w THF, Aldrich) i roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 10 godzinach roztwór ochłodzono do 0°C i ostrożnie dodano nasycony roztwór wodny chlorku amonu. Powstałe dwie warstwy oddzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO₄) i zatężono otrzymując olej. 32,6 g; 93%. Użyty bez dalszego oczyszczania. ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32, 35, 25, 92, 25, 77, 20, 31, 19,74, 17, 81, 14, 60.

Kwas (R)-4-metylo-heptanowy 99

Do alkenu 98 (20 g, 0,13 mol) w acetonie (433 ml) dodano roztwór CrO₃ (39 g, 0,39 mol) w H₂SO₄ (33 ml)/H₂O (146 ml) w czasie 50 minut. Po 6 godzinach dodano dalszą ilość CrO₃ (26 g, 0,26 mol) w H₂SO₄ (22 ml)/H₂O (100 ml). Po 12 godzinach roztwór rozcieńczono solanką i ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne osuszono (MgSO₄) i zatężono. Chromatografia rzutowa (gradient 6:1 do 2:1 heksan/EtOAc) dała produkt 99 jako olej. 12,1 g; 65%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 143 [M - H, 100%].

(4R, 5S)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-heptanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 100

Do kwasu 99 (19 g, 0,132 mol) i trietyloaminy (49,9 g, 0,494 mol) w THF (500 ml) w temperaturze 0°C dodano chlorek trimetyloacetyl (20 g, 0,17 mol). Po godzinie dodano LiCl (7,1 g, 0,17 mol), a następnie oksazolidynon (30 g, 0,17 mol). Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i po 16 godzinach przesącz usunięto przez odsączenie i roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Chromatografia rzutowa (7:1 heksan/EtOAc) dała produkt 100 jako olej. 31,5 g; 79%. $[\alpha]_D = 5,5$ (c 1 w CHCl_3). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 304 [M + H, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-((4R, 5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-oktanowego 101

Do oksazolidynonu 100 (12,1 g, 0,04 mol) w THF (200 ml) w temperaturze -50°C dodano NaHMDS (48 ml 1M roztworu w THF). Po 30 min dodano bromooctan t-butyłu (15,6 g, 0,08 mol). Roztwór mieszało przez 4 godziny w temperaturze -50°C i następnie ogrzano do temperatury pokojowej. Po 16 godzinach dodano nasycony roztwór wodny chlorku amonu i dwie warstwy oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zateżono. Chromatografia rzutowa (9:1 heksan/EtOAc) dała produkt 101 jako białe ciało stałe 12 g; 72%. $[\alpha]_D = 30,2$ (c 1 w CHCl_3). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 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.

Ester 4-t-butyłowy kwasu (S)-2-((R)-2-metylo-pentylo)-bursztynowego 102

Do estru 101 (10,8 g, 0,025 mol) w H_2O (73 ml) i THF (244 ml) w temperaturze 0°C dodano przygotowany roztwór LiOH (51,2 ml 0,8M roztworu) i H_2O_2 (14,6 ml 30% roztworu). Po 4 godzinach dodano dalsze 12,8 ml LiOH (roztwór 0,8M) i 3,65 ml H_2O_2 (roztwór 30%). Po 30 minutach dodano wodorosiarczyny sodu (7 g), siarczyny sodu (13 g) i wodę (60 ml), a następnie heksan (100 ml) i eter (100 ml). Dwie warstwy oddzielono i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne zateżono do oleju, który rozpuszczono w heptanie (300 ml). Powstałe ciało stałe odsączono i przesącz osuszono (MgSO_4) i zateżono otrzymując olej (6 g, 93%), którego użyto bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 257 [M + H, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 103

Do kwasu 102 (3,68 g, 0,014 mol) w THF (100 ml) w temperaturze 0°C dodano $\text{BH}_3\text{-Me}_2$ (36 ml 2M roztworu w THF, Aldrich), po czym roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 15 godzinach ostrożnie dodano do roztworu lód (w celu kontrolowania pienienia), a następnie solankę. Roztwór ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Chromatografia rzutowa (4:1 heksan/EtOAc) dała alkohol 103 jako olej (2,0 g, 59%). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 173,56, 80, 85, 65, 91, 39, 74, 39, 20, 38, 90, 35, 65, 29, 99, 28, 31, 20, 18, 19, 99, 14, 56.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-oktanowego 104

Do alkoholu 103 (1,98 g, 8,1 mmol) w CH_2Cl_2 (40 ml) w temperaturze pokojowej dodano trietyloaminę (2,4 g, 0,024 mol), DMAP (20 mg) i chlorek tosyłu (2,3 g, 0,012 mol). Po 14 godzinach dodano 1N HCl i dwie warstwy oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zateżono. Chromatografia rzutowa (95% heksan/EtOAc) dała tosyłan 104 jako olej (2,94 g, 91%). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 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.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-oktanowego 105

Tosyłan 104 (2,92 g, 7,3 mmol) i azydek sodu (1,43 g, 0,02 mol) ogrzano to -50°C w DMSO (30 ml). Po 2 godzinach roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono wodą. Roztwór ekstrahowano eterem i połączone fazy organiczne osuszono (MgSO_4) i zateżono otrzymując olej 1,54 g, 79%. Dalsze oczyszczanie metodą chromatografii rzutowej (95% heksan/EtOAc) dało olej. $[\alpha]_D = -8,3$ (c 1 w CHCl_3). ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) 172,01, 80, 73, 54, 89, 39, 73, 39, 46, 39, 00, 33, 40, 29, 85, 20, 15, 19, 82, 14, 52.

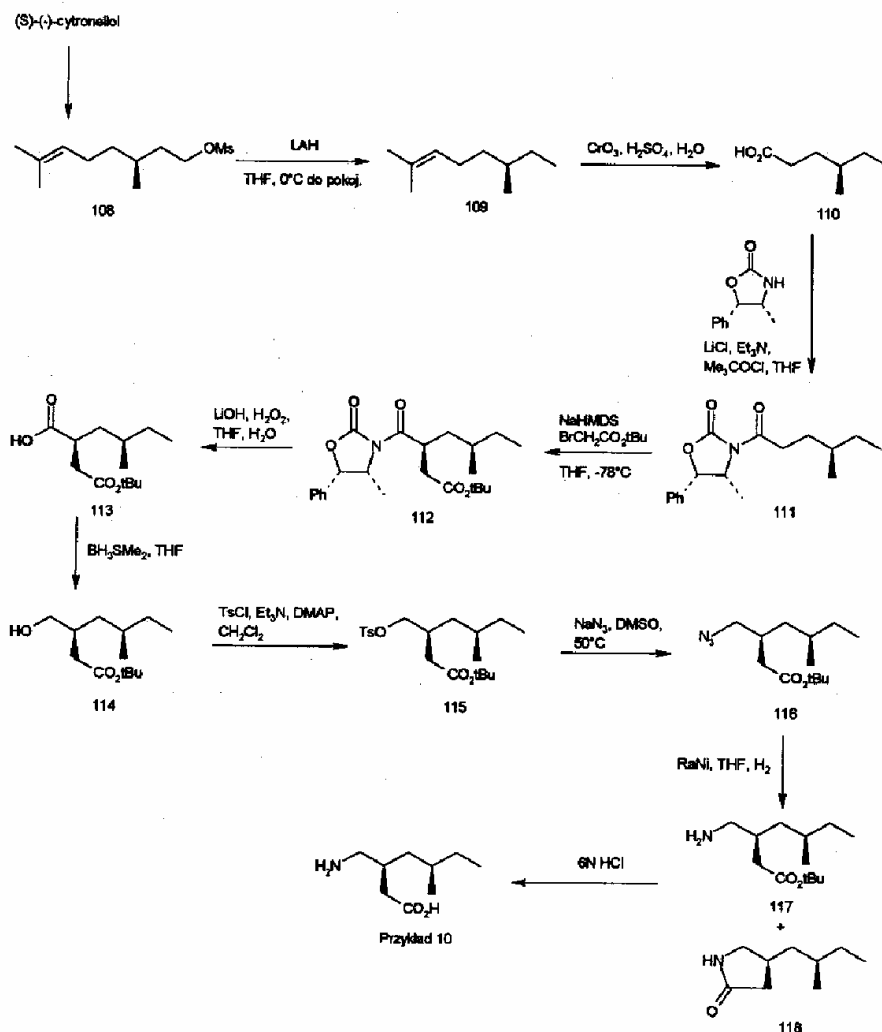
(S)-4-((R)-2-metylo-pentylo)-pirolidyn-2-on 107 i ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego 106

Azydek 105 potraktowano 5% Pd/C i wytrząsano w atmosferze wodoru przez 20 godzin, po czym dodano dalsze 200 mg 5% Pd/C. Po 6 godzinach przesącz zateżono otrzymując olej, który w ^1H NMR okazał się mieszaniną pierwszorzędowej aminy 106 i laktamu 107 (1,75 g), który użyto bez dalszego oczyszczania.

P r z y k ł a d 9 Chlorowodorek kwasu (3S, 5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego

Mieszaninę aminy 106 i laktamu 107 (1,74 g) potraktowano 3N HCl (40 ml) i roztwór ogrzano do 50°C przez 4 godziny, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej. Po 12 godzinach roztwór zateżono i pozostałość rekrystalizowano z octanu etylu otrzymując aminokwas jako białe ciało stałe, 605 mg. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 188 [M + H, 100%]. Analiza, obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_2\text{:H}_1\text{Cl}_1$ C, 53,68; H, 9,91; N, 6,26. Znalezione: C, 53,83; H, 10,12; N, 6,07.

P r z y k ł a d 10: Synteza kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego



Ester (S)-3,7-dimetylo-okt-6-enylowy kwasu metanosulfonowego 108

Do S-(-)-cytronellolu (42,8 g, 0,274 mol) i trietyloaminy (91 ml, 0,657 mol) w CH₂Cl₂ (800 ml) w temperaturze 0°C dodano chlorek metanosulfonylu (26 ml, 0,329 mol) w CH₂Cl₂ (200 ml). Po 2 godzinach w temperaturze 0°C roztwór przemyto 1N HCl, następnie solanką. Fazę organiczną osuszono (MgSO₄) i zatężono otrzymując olej (60,5 g, 94%), którego użyto bez dalszego oczyszczania. ¹H NMR (400 MHz; 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 = 6,5Hz).

(R)-2,6-dimetylo-okt-2-en 109

Do alkenu 108 (60 g, 0,256 mol) w THF (1 l) w temperaturze 0°C dodano wodorek glinowo-litowy (3,8 g, 0,128 mol). Po 7 godzinach, dodano dalsze 3,8 g wodorku glinowo-litowego i roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 18 godzinach dodano dalsze 3,8 g wodorku glinowo-litowego. Po dalszych 21 godzinach, reakcję ostrożnie zatrzymano 1N kwasem cytrynowym i roztwór rozcieńczono solanką. Powstałe dwie fazy oddzielono i fazę organiczną osuszono (MgSO₄) i zatężono otrzymując olej, którego użyto bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 139 [M - H, 100%].

Kwas (R)-4-metylo-heksanowy 110

Zastosowano procedurę podobną do syntezy kwasu (R)-4-metylo-heptanowego 99 otrzymując kwas jako olej (9,3 g, 56%). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 129 [M - H, 100%].

(4R,5S)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-heksanoilo)-5-fenilo-oksa-zolidyn-2-on 111

Zastosowano procedurę podobną do syntezy (4R,5S)-4-metylo-3-((R)-4-metyloheptanoilo)-5-fenilo-oksa-zolidyn-2-onu 100 otrzymując oksazolidynon 111 jako olej (35,7 g, 95%). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 290 [M + H, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-[1-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyn-3-yl)-metanoilo]-heptanowego 112

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-oktanowego 101 otrzymując 112 jako olej (7,48 g; 31%).

Ester 4-t-butyłowy kwasu (S)-2-((R)-2-metylo-butylo)-bursztynowego 113

Do estru 112 (7,26 g, 0,018 mol) w H₂O (53 ml) i THF (17 ml) w temperaturze 0°C dodano przygotowany roztwór LiOH (37 ml 0,8 M roztworu) i H₂O₂ (10,57 ml 30% roztworu) i roztwór ogrzano do temperatury pokojowej. Po 2 godzinach dodano wodorosiarczyn sodu (7 g), siarczyn sodu (13 g) i wodę (60 ml) i dwie warstwy oddzielono i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Połączone fazy organiczne zatężono do oleju, który rozpuszczono w heptanie (200 ml). Powstałe ciało stałe odsączono i przesącz osuszono (MgSO₄) i zatężono otrzymując olej (4,4 g), którego użyto bez dalszego oczyszczania.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-heptanowego 114

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 103 otrzymując alkohol 114 jako olej (2,68 g, 69%). Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 216 [89%], 174 [M-(CH₃) 3C, 100%].

Ester t-butyłowy kwasu (3S, 5R)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-heptanowego 115

Do alkoholu 114 (2,53 g, 0,011 mmol) w CH₂Cl₂ (140 ml) w temperaturze 0°C dodano pirydynę (2,6 g, 0,033 mol), DMAP (100 mg) i chlorek tosyłu (3,15 g, 0,016 mol) i roztwór ogrzano do temperatury pokojowej przez 3,5 godziny, po czym dodano więcej DMAP i TsCl (3,15 g). Po 14 godzinach dodano 1N HCl i dwie warstwy oddzielono. Fazę organiczną przemyto solanką, następnie osuszono (MgSO₄) i zatężono. Chromatografia rzutowa (95% do 86% heksane/EtOAc) otrzymując tosyłan 115 jako olej (1,53 g, 36%). ¹³C NMR (100 MHz; 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.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-heptanowego 116

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-oktanowego 105 otrzymując olej 0,956 g, 97%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 228 [M - N₂, 80%].

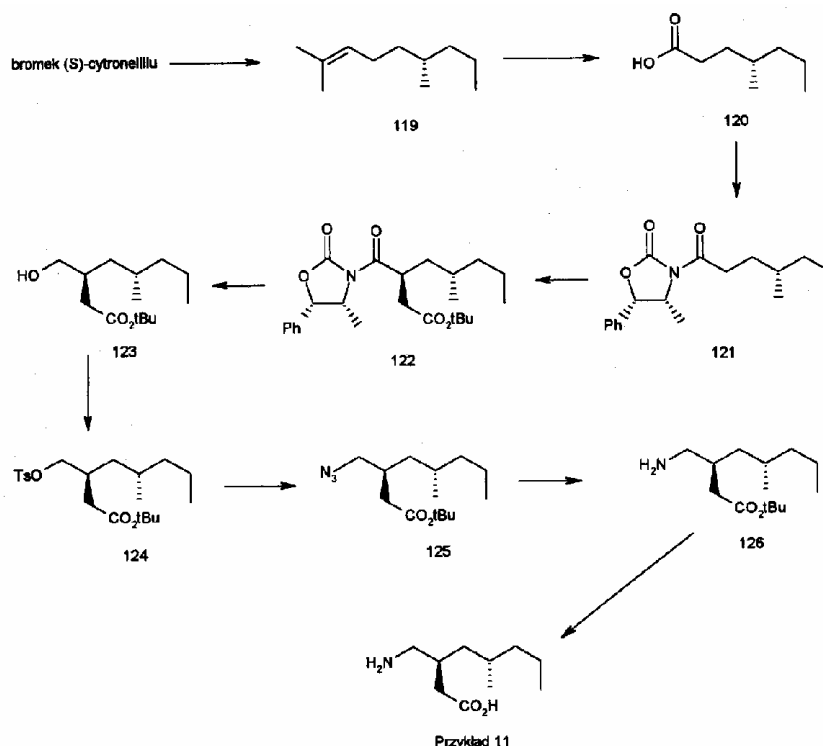
(S)-4-((R)-2-metylo-butylo)-pirolidyn-2-on 118 i ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego 117

Azydek 116 (689 mg) potraktowano 20% Pd/C (90 mg) w THF (20 ml) i wytrząsano w atmosferze wodoru przez 36 godzin. Katalizator usunięto przez odsączenie i powstałego oleju użyto bez dalszego oczyszczania.

P r z y k ł a d 10 Kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego

Mieszaninę aminy 117 i laktamu 118 potraktowano 6N HCl i roztwór ogrzano do 50°C przez 17 godzin, następnie ochłodzono do temperatury pokojowej i zatężono. Powstały olej poddano chromatografii jonowymiennej (Dowex, silnie kwasowa żywica) stosując 5% wodorotlenek amonu, otrzymując kremowe ciało stałe, które rekrystalizowano z metanolu/octanu etylu otrzymując kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy, przykład 10. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 174 [M + H, 100%]. Analiza, obliczone dla C₁₉H₁₉N₁O₁. C, 62,39; H, 11,05; N, 8,08. Znaleziono: C, 62,23; H, 11,33; N, 7,89.

Przykład 11: Synteza kwasu (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego



Przykład 11 (S)-2,6-dimetylo-non-2-en 119

CuCl_2 (5,36 g, 39,7 mmol) i LiCl (3,36,80,0 mmol) mieszano razem w suchym THF (40 ml) przez 15 minut. Powstały roztwór dodano do chlorku metylomagnezu, 3,0M w THF (168 ml) w temperaturze 0°C w atmosferze azotu i mieszano w tej temperaturze przez 15 minut. Do zawiesiny reakcyjnej dodano powoli bromek (R)-(-)-cytronellilu (55,16 g, 251,8 mmol) w THF (100 ml) i mieszano w temperaturze 0°C przez 2,5 godziny. Ogrzano ją do temperatury pokojowej i mieszanie kontynuowano jeszcze przez 1 godzinę. Mieszaninę ochłodzono do 0°C i zalano nasyconym roztworem chlorku amonu. Zawiesinę ekstrahowano następnie do eteru, przemyto wodą i osuszono nad MgSO_4 . Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 36,3 g; 94% (S)-2,6-dimetylo-non-2-enu jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 153 [M - 1H, 100%], 194 [M - 1H + CH_3CN , 45%].

Kwas (S)-4-metylo-heptanowy 120

Do (S)-2,6-dimetylo-non-2-enu 119 (39,0 g, 253,2 mmol) w acetonie (1 l) w temperaturze 0°C dodano reagent Jonesa (2,7M, 600 ml) kroplami w czasie 1,5 godziny i pozostawiono z mieszaniem w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną wylano do nasyconego roztworu Na_2SO_4 i ekstrahowano do eteru. Przemyto ją solanką i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszczono w metanolu (70 ml) i 1M NaOH (700 ml) i następnie mieszano przez 30 minut. Wodny roztwór przemyto CH_2Cl_2 , zakwaszono 10% HCl i ekstrahowano do CH_2Cl_2 . Roztwór osuszono nad MgSO_4 i zatężono do suchej masy otrzymując 24,22 g; 66% kwasu (S)-4-metylo-heptanowego jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 143 [M-1H, 100%].

(4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-heptanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 121

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania (4R,5S)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-heptanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-onu 100 otrzymując (4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-heptanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 121 6,2 g; 80,0%, jako olej. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 304 [M + 1H, 90%], 355 [M + 1H + CH_3CN , 60%].

Ester t-butylový kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-oktanowego 122

n-BuLi, 1,6 M w heksanie (18,0 ml, 30,1 mmol) dodano kroplami do roztworu diizopropylaminy (4,6 ml, 32,6 mmol) w suchym THF (50 ml) pod azotem w temperaturze -5°C utrzymując temperaturę poniżej 0°C podczas dodawania. Mieszaninę pozostawiono z mieszaniem w temperaturze -5°C przez 20 minut i następnie ochłodzono do -78°C . 121 (7,6 g, 25,1 mmol) w suchym THF (12 ml) dodano aby

roztworu LDA i mieszano w temperaturze -78°C przez 30 minut. Bromooctan t-butyłu (4,8 ml, 32,6 mmol) dodano do reakcji i mieszano w temperaturze -78°C przez 2 godzin, pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i mieszano jeszcze 18 godzin. Reakcję zatrzymano nasyconym roztworem NaH_2PO_4 , ekstrahowano do octanu etylu i osuszono nad MgSO_4 . Roztwór zatężono otrzymując stałą pozostałość, którą rozpuszczono w gorącym heksanie. Roztwór heksanowy pozostawiono do ochłodzenia do temperatury pokojowej, po czym ochłodzono na łaźni lodowej. Powstały osad zebrano i osuszono na powietrzu otrzymując 122 jako kłaczkowate białe ciało stałe. 4,3 g; 41%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 362 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1\text{H}, 100\%]$, 418 $[\text{M} + 1\text{H}, 20\%]$.

Ester 4-t-butyłowy kwasu (S)-2-((S)-2-metylo-pentylo)-bursztynowego i ester t-butyłowy kwasu (3S, 5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 123

Do estru 122 w mieszaninie THF (203,0 ml) i wody (61,0 ml) w temperaturze 0°C dodano przygotowany 30% roztwór H_2O_2 (12,2 ml) i LiOH (0,8 M, 42,7 ml). Powstały roztwór mieszano w temperaturze 0°C przez 4 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano wodorosiarczyn sodu (7 g), siarczyn sodu (13 g) i wodę (60 ml). Następnie dodano mieszaninę 1:1 eter/heksan (200 ml) i fazę organiczną oddzielono. Fazę wodną ekstrahowano eterem i połączony organiczny ekstrakt osuszono nad MgSO_4 i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w heptanie i mieszano przez 5 minut. Powstały osad przesączono i przesącz zatężono do suchej masy otrzymując olej.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 123

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 103 otrzymując 123 jako olej. 4,0 g; 76,0%. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 230 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1\text{H} + \text{CH}_3\text{CN}, 100\%]$, 189 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1\text{H}, 70\%]$.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfony-loksymetylo)-oktanowego 124

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-oktanowego 104 otrzymując 6,9 g 124. MS, m/z (względne natężenie): 343 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1\text{H}, 70\%]$, 384 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1\text{H} + \text{CH}_3\text{CN}, 100\%]$.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-azydometylo-5-metylo-hepta-nowego 125

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-oktanowego 105 otrzymując 2,9 g; 66% 125 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 212 $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - 1\text{H}, 45\%]$.

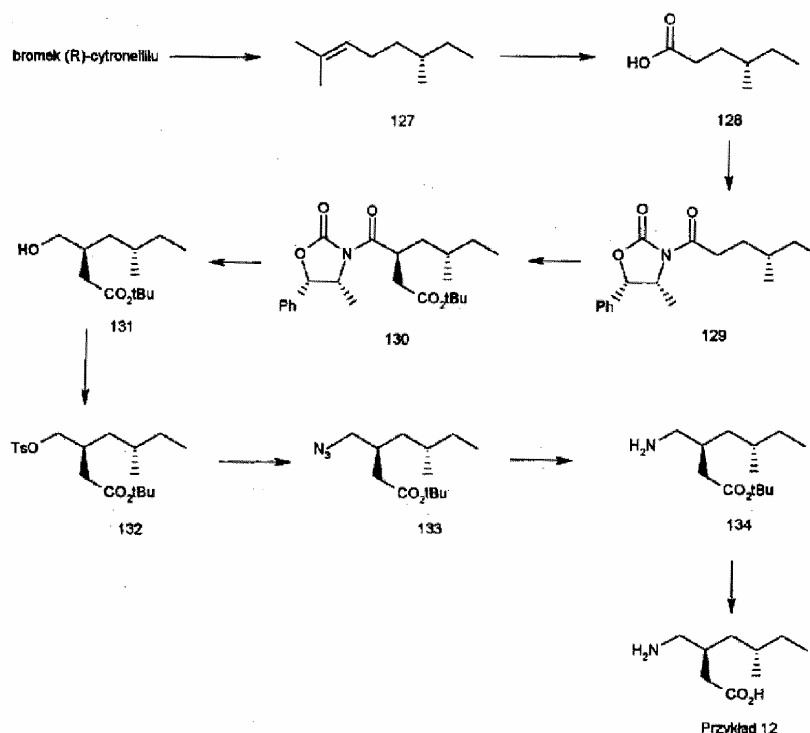
Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-oktano-wego 126

Mieszaninę 125 (2,8 g, 10,4 mmol) i 10% Pd/C (1,0 g) w metanolu (50,0 ml) uwodorniano pod ciśnieniem 41 psi przez 96 godzin. Roztwór przesączono otrzymując 1,7 g surowego 126, którego użyto w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 244 $[\text{M} + 1\text{H}, 100\%]$, 285 $[\text{M} + 1\text{H} + \text{CH}_3\text{CN}, 25\%]$.

P r z y k ł a d 11 Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania z przykładu 10 kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego otrzymując związek z przykładu 11, 380 mg; 29,0%. ^1H -NMR (CD_3OD) δ 2,90 (dd, $J = 3,9, 8,8$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 3,2, 12,51$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 8,8, 6,8$ Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 6H); Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 187 $[\text{M} + 1\text{H}, 100\%]$, 211 $[\text{M} + 1\text{H} + \text{CH}_3\text{CN}, 30\%]$.

Przykład 12: Synteza kwasu (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego



(S)-2,6-dimetylo-okt-2-en 127

Bromek (R)-(-)-cytronellilu (49,1 g, 224,2 mmol) dodano kroplami do roztworu LAH 1,0M w THF (336 ml, 336 mmol) w temperaturze 0°C w czasie 45 minut. Mieszanie kontynuowano przez dodatkowe 4 godziny w temperaturze 0°C. Reakcję w końcu zatrzymano nasyconym roztworem chlorku amonu, a następnie dodano eter (100 ml). Powstałą białą zawiesinę przesączono i przesącz osuszone nad MgSO_4 . Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 26,2 g; 83% 127 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 180 [M - 1H + CH_3CN , 100%], 139 [M - 1H, 90%].

Kwas (S)-4-metylo-heksanowy 128

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 120 otrzymując 15,9 g 128 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 129 [M - 1H, 100%], 170 [M - 1H + CH_3CN , 70%].

(4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-heksanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 129 I

Użyto procedury podobnej do wytwarzania (4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-heptanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-onu 121 otrzymując 35,0 g surowego (4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-heksanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-onu 129 jako oleju. Użyto go w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 290 [M + 1H, 100%], 331 [M + 1H + CH_3CN , 20%].

Ester t-butylový kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-((4R, 5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-heptanowego 130

Użyto procedury podobnej do wytwarzania estru t-butylový kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-oktanowego 122 otrzymując 4,6,0 g, 25,4% 130 jako białego ciała stałego. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 348 [M - C (M-C(CH_3)₃) + 1H, 100%], 443 [M - 1H + CH_3CN , 100%], 402 [M - 1H, 55%], 404 [M + 1H, 45%].

Ester t-butylový kwasu (3S,5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-heptanowego 131

Użyto procedury podobnej do wytwarzania estru t-butylový kwasu (3S,5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-oktanowego 123 otrzymując 1,2 g, 52,1% 131 jako olej. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 175 [M-C(M - C(CH_3)₃)+1H, 100%], 173 [M - C(CH_3)₃-1H, 100%], 216 [M - C(M - C(CH_3)₃) + 1H + CH_3CN , 95%].

Ester t-butylový kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-heptanowego 132

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butylový kwasu (3S,5r)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-oktanowego 104 otrzymując 2,1 g 132 jako oleju. Produktu użyto

w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 329 [M - C(M - C(CH₃)₃ + 1H, 85%], 370 [M - C(M - C(CH₃)₃ + 1H + CH₃CN, 65%].

Ester t-butylový kwasu (3S,5S)-3-azydometylo-5-metylo-heptanowego 133

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butylový kwasu (3S,5r)-3-azydo-metylo-5-metylo-oktanowego 105 otrzymując 0,76 g, 54,0% 133 jako oleju. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 198 [M - C(M - C(CH₃)₃ + 1H, 100%].

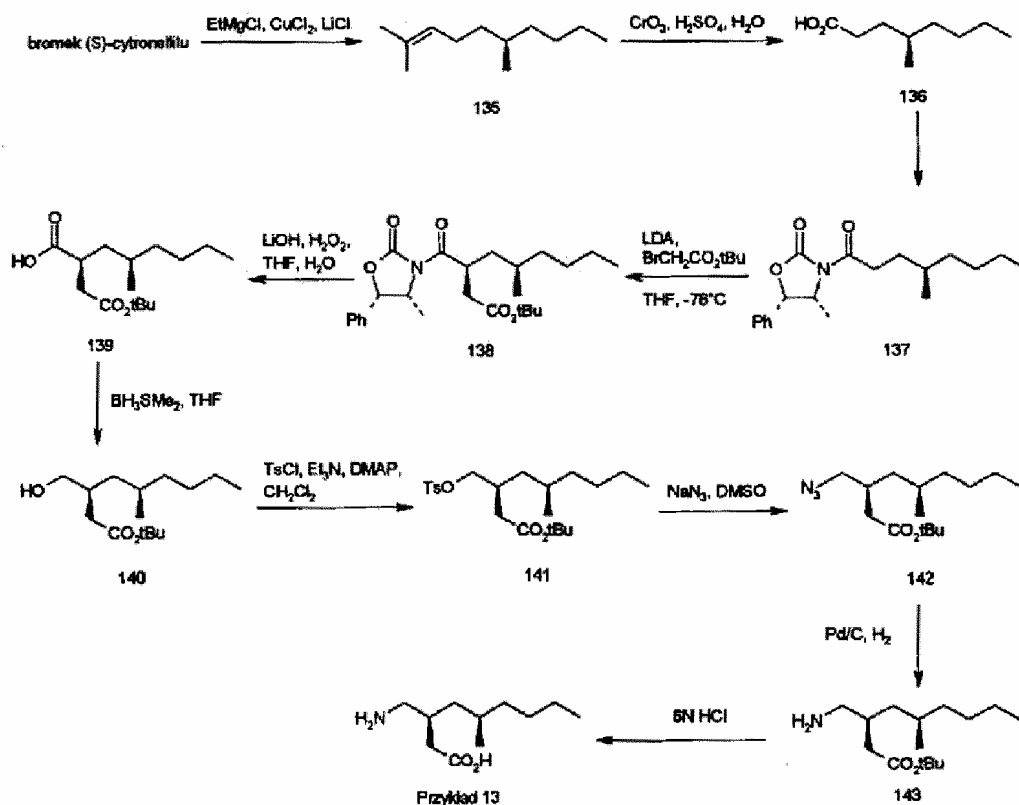
Ester t-butylový kwasu (3S,5s)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowego 134

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butylový kwasu (3S,5S)-3-amino-metylo-5-metylooktanowego 126 otrzymując 0,62 g 134 jako oleju. Produktu użyto w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 230 [M + 1H, 100%], 271 [M + 1H + CH₃CN, 45%].

P r z y k ł a d 12 Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania związku z przykładu 11 otrzymując kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-heptanowy (0,3 g, 65,1%) jako białe ciało stałe. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 2,80-3,00 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 8,2, 7,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,9 (m, 6H); Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 187 [M + 1H, 100%], 211 [M + 1H + CH₃CN, 30%]. Widmo masowe, m/z (względne natężenie): 174 [M + 1H, 100%], 172 [M - 1H, 100%], 215 [M + 1H + CH₃CN, 20%].

P r z y k ł a d 13: Synteza chlorowodoru kwasu (3S, 5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego



Kwas (R)-4-metylo-oktanowy 136

Chlorek litu (0,39 g, 9,12 mmol) i chlorek miedzi (I) (0,61 g, 4,56 mmol) połączono w 45 ml THF w temperaturze otoczenia i mieszano 15 minut, następnie ochłodzono do 0°C, po czym dodano bromek etylomagnezu (1M roztwór w THF, 45 ml, 45 mmol). Bromek (S)-cytronelli (5,0 g, 22,8 mmol) dodano kroplami i roztwór pozostawiono do ogrzania powoli do temperatury otoczenia z mieszaniem przez noc. Reakcję zatrzymano ostrożnie dodając nasycony NH₄Cl (wodny) i mieszano z Et₂O i nasyconym NH₄Cl (wodnym) przez 30 minut. Fazy oddzielono i fazę organiczną osuszono (MgSO₄) i zatężono. Surowego produktu użyto bez oczyszczania.

Do roztworu alkenu 135 (3,8 g, 22,8 mmol) w 50 ml acetonu w temperaturze 0°C dodano reagent Jonesa (2,7 M w H₂SO₄ (wodnym), 40 ml, 108 mmol) i roztwór pozostawiono do ogrzania powoli

do temperatury otoczenia z mieszaniem przez noc. Mieszaninę podzielono pomiędzy Et₂O i H₂O, fazy oddzielono i fazę organiczną przemyto solanką, osuszono (MgSO₄) i zateżono. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii rzutowej (8:1 heksany:EtOAc) otrzymując 2,14 g (59%) kwasu 136 jako bezbarwnego oleju: LRMS: m/z 156,9 (M⁺); ¹H-NMR (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). Reagent Jonesa wytworzono jako 2,7M roztwór łącząc 26,7 g CrO₃, 23 ml H₂SO₄, i rozcieńczając do 100 ml H₂O.

(4R,5s)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-oktanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 137

Do kwasu 136 (2,14 g, 13,5 mmol) w 25 ml CH₂Cl₂ w temperaturze 0°C dodano 3 krople DMF, a następnie chlorek oksalilu (1,42 ml, 16,2 mmol) powodujący gwałtowne wydzielanie gazu. Roztwór ogrzano bezpośrednio do temperatury otoczenia, mieszano 30 minut i zateżono. Tymczasem do roztworu oksazolidynonu (2,64 g, 14,9 mmol) w 40 ml THF w temperaturze -78°C dodano kroplami n-butylohit (1,6 M roztwór w heksanach, 9,3 ml, 14,9 mmol). Mieszaninę mieszano przez 10 minut, po czym dodano kroplami chlorek kwasowy w 10 ml THF. Mieszaninę reakcyjną mieszano 30 minut w temperaturze -78°C, następnie ogrzano bezpośrednio do temperatury otoczenia i zalano nasyconym NH₄Cl. Mieszaninę podzielono pomiędzy Et₂O i nasycony NH₄Cl (wodny), fazy oddzielono i fazę organiczną osuszono (MgSO₄) i zateżono otrzymując 3,2 g oksazolidynonu 137 jako bezbarwnego oleju. LRMS: m/z 318,2 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,34 (m, 5H), 5,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (kwintet, J = 6,8 Hz, 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). Surowego produktu użyto bez oczyszczania.

Ester t-butylový kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-((4R, 5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-nonanowego 138

Do roztworu diizopropýloaminy (1,8 ml, 12,6 mmol) w 30 ml THF w temperaturze -78°C dodano n-butylohit (1,6 M roztwór w heksanach, 7,6 ml, 12,1 mmol) i mieszaninę mieszano 10 minut, po czym dodano kroplami oksazolidynon 137 (3,2 g, 10,1 mmol) w 10 ml THF. Roztwór mieszano przez 30 minut, dodano szybko kroplami bromooctan t-butylo (1,8 ml, 12,1 mmol) w temperaturze -50°C i mieszaninę pozostawiono do ogrzania powoli do 10°C w czasie 3 godzin. Mieszaninę podzielono pomiędzy Et₂O i nasycony nh₄ci (wodny), fazy oddzielono i fazę organiczną osuszono (MgSO₄) i zateżono. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii rzutowej (16:1 do 8: 1 heksany:EtOAc) otrzymując 2,65 g (61%) estru 138 jako bezbarwnego krystalicznego ciała stałego, temperatura topnienia = 84-86 C. [α]_D²³ +17,1 (c = 1,00, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,34 (m, 5H), 5,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,73 (kwintet, J = 6,8 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 9,8, 16,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 5,1, 16,4 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,28 (m, 7h), 1,08 (m, 1H), 0,88 (m, 9H); ¹³C NMR (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. Analiza, obliczone dla C₂₅H₃₇NO₅: C, 69,58; H, 8,64; N, 3,25. Znalezione: C, 69,37; H, 8,68; N, 3,05.

(S)-2-((R)-2-metylo-heksýlo)-kwas bursztynový 4-t-butyl ester 139

Do roztworu estru 138 (2,65 g, 6,14 mmol) w 20 ml THF w temperaturze 0°C dodano ochłodzony (0°C) roztwór monohydratu LiOH (1,0 g, 23,8 mmol) i nadtlenu wodoru (30% (wagowo) wodny roztwór, 5,0 ml) w 10 ml H₂O. Mieszaninę mieszano energicznie przez 90 minut, następnie ogrzano do temperatury otoczenia i mieszano 90 minut. Reakcję zatrzymano w temperaturze 0°C dodając 100 ml 10% NaHSO₃ (wodnego), następnie ekstrahowano Et₂O. Fazy oddzielono i fazę organiczną przemyto solanką, osuszono (MgSO₄) i zateżono. Surowego kwasu 139 użyto bez oczyszczania.

Ester t-butylový kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-nonanowego 140

Do roztworu surowego kwasu 139 (6,14 mmol) w 30 ml THF w temperaturze 0°C dodano kompleks borowodór-siarczek dimetylu (2,0 M roztwór w THF, 4,6 ml, 9,2 mmol) i mieszaninę pozostawiono do ogrzania powoli do temperatury otoczenia przez noc. Dodano jeszcze BH₃-DMS aż kwas zużył się zupełnie (około 5 ml). Reakcję zatrzymano dodając MeOH, następnie podzielono pomiędzy Et₂O i nasyconym NaHCO₃ (wodnym). Fazy oddzielono i fazę organiczną przemyto solanką, osuszono (MgSO₄) i zateżono otrzymując alkohol 140. LRMS: m/z 226,1; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3,63 (dd, J = 11,0, 4,2 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (m, 6H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 6H). Surowego produktu użyto bez oczyszczania.

Ester t-butylový kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-nonanowego 141

Do alkoholu 140 (6,14 mmol) w 30 ml CH₂Cl₂ w temperaturze 0°C dodano DMAP (0,1 g), chlorek p-toluenosulfonylu (1,37 g, 7,2 mmol) i następnie dodano szybko kroplami trietyloaminę (1,8 ml, 13 mmol). Mieszaninę ogrzano natychmiast do temperatury otoczenia po dodaniu i mieszano przez noc,

jednak reakcja nie zakończyła się. Mieszaninę podzielono pomiędzy Et₂O i 1N HCl (wodny), fazy oddzielono i fazę organiczną przemyto nasyconym NaHCO₃ (wodnym), osuszono (MgSO₄) i zateżono otrzymując tosyłan 141. Produktu użyto bez dalszego oczyszczania.

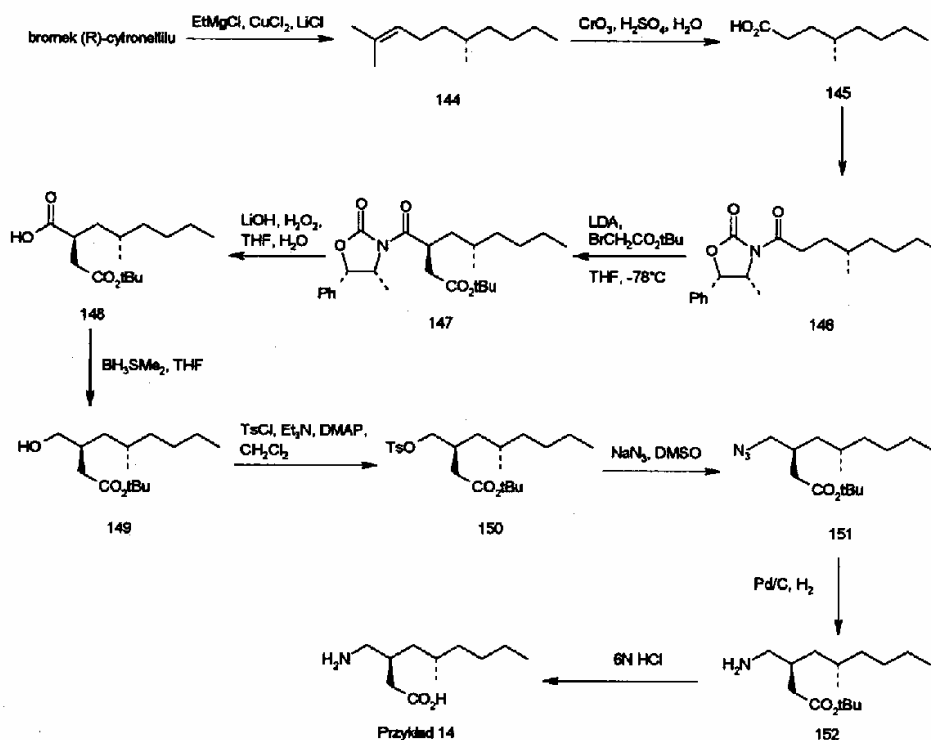
Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-nonanowego 142

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-azydo-metylo-5-metylo-oktanowego 105 otrzymując azydek 142 jako bezbarwny olej. LRMS: m/z 200,1; ¹H-NMR (CDCl₃): 3,31 (dd, J = 12,2, 4,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 12,2, 5,9 Hz, 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).

Przykład 13 Chlorowodorek kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego

Azydek 142 (1,0 g) uwodorniano w obecności 20% Pd/C, EtOH, pod ciśnieniem 45 psi H₂ przez 15 godzin otrzymując surowy aminoester 143, który zateżono i użyto bez oczyszczania. Do amino-estru 143 dodano 6 ml 6N HCl (wodnego) i mieszaninę ogrzewano do refluxu 90 minut, ochłodzono i zateżono. Rekrytalizacja z EtOAc:heksanów dała 0,38 g (45% z azydku) chlorowodoru kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego jako bezbarwnego krystalicznego ciała stałego (sól HCl) i również otrzymano drugi rzut 82 mg (10% z azydku). Temperatura topnienia = 146-156°C. LRMS: m/z 200,1 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃): 5,2, 87 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,09 (m, 7H), 0,92 (m, 1H), 0,68 (m, 6H). Analiza, obliczone dla C₁₁H₂₄NO₂Cl: C, 55,57; H, 10,17; N, 5,89. Znaleziono: C, 55,69; H, 10,10; N, 5,86.

Przykład 14: Synteza kwasu (3S, 5S)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego



(S)-kwas 145 wytworzono z bromku (R)-cytronellilu według procedury pokazanej powyżej dla kwasu (R)-4-metylo-oktanowego 136. Wydajność była porównywalna i widmo NMR było identyczne z widmem enancjomeru (R)-kwasu. LRMS: M/z 158,9 (M + 1).

Oksazolidynon 146 wytworzono z kwasu 145 jak opisano wyżej dla (4R,5S)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-oktanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-onu 137. LRMS: m/z 290, 1 (M-27); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 5,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,74 (kwintet, J = 6, 8 Hz, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 7H), 1,18 (m, 1H), 0,88 (m, 9H).

Ester t-butyłowy 147 wytworzono z oksazolidynonu 146 jak opisano wyżej dla związku 138. LRMS: m/z 348,1 (M - 83).

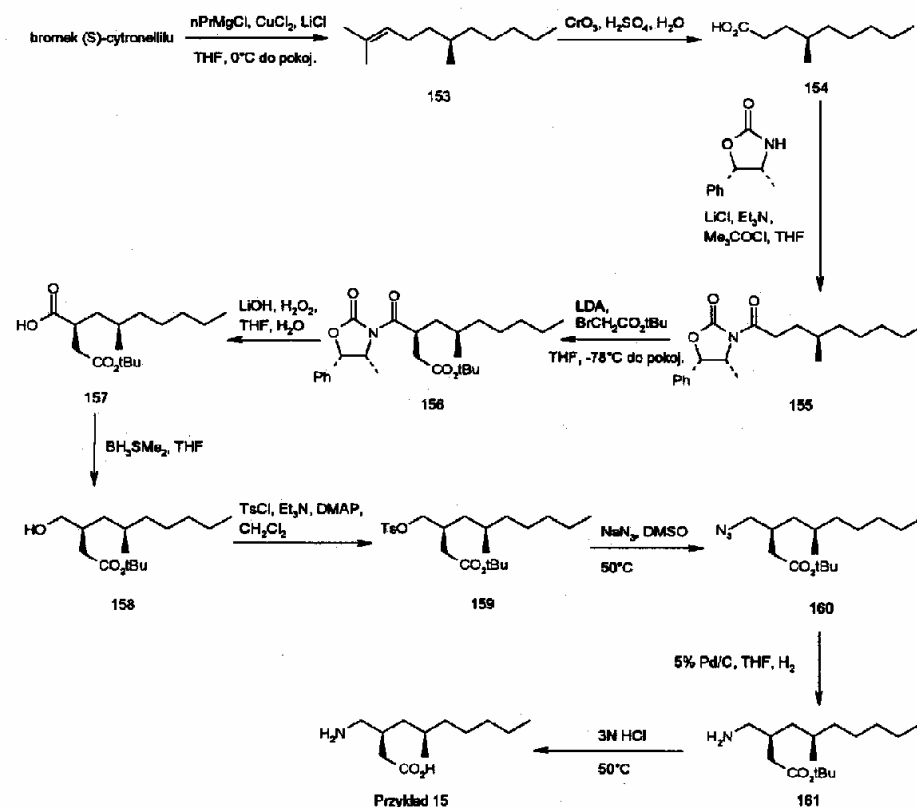
Alkohol 149 wytworzono z estru t-butyłowego 147 jak opisano wyżej dla estru t-butyłowego kwasu (3S,5R)-3-hydroksy-metylo-5-metylo-nonanowego 140. LRMS: m/z 156,9 (M - 100); ¹H-NMR

(CDCl₃) δ 3,60 (dd, $J = 11,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 11,0, 6,8$ Hz, 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).

Przykład 14: Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowy

Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowy otrzymano ze 149 jak opisano wyżej dla chłorodorku kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-nonanowego. Tak otrzymaną surową sól HCl oczyszczono metodą chromatografii jonowymiennej na Dowex 50WX8 50-100 mesh, żywica H-Form, stosując 10% NH₄OH jako eluent, otrzymując wolną zasadę. Woskowate ciało stałe przemyto dwukrotnie Et₂O i osuszono otrzymując bezpostaciowe białe ciało stałe, temperatura topnienia 144-146°C. LRMS: m/z 172,0 (M-28); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 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).

Przykład 15: Synteza kwasu (3S, 5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowego



(R)-2,6-dimetyloundec-2-en 153

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania (S)-2,6-dimetylo-non-2-enu 119 otrzymując 153 jako bezbarwny olej (20,16 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, 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).

Kwas (R)-4-metylononanowy 154

(R)-2,6-dimetyloundec-2-en 153 (10,03 g, 55,03 mmol) rozpuszczono w acetonie (270 ml) i ochłodzono do 0°C. Dodano kroplami reagent Jonesa (CrO₃/H₂SO₄) (2,7 M, 120 ml), i pozwolono mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej w czasie 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną wylano na wodę/Na₂SO₄ (200 ml) i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (4x 100 ml). Połączone części organiczne osuszono nad MgSO₄, przesączono i odparowano na wyparce otrzymując olej. Surowy olej rozpuszczono w CH₂Cl₂ (400 ml) i ochłodzono do -78°C. Ozon barbotowano do mieszaniny reakcyjnej, dopóki była niebieska, aby usunąć ślady zanieczyszczenia, (6E) (3S)-3,7-dimetylo-okta-1,6-dienu. Dodano siarczek dimetylu (5 ml) i mieszaninę reakcyjną mieszało w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Rozpuszczalnik usunięto i surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując 20% EtOAc/heksany i otrzymując olej. Olej rozpuszczono w eterze (100 ml) i ekstrahowano 10% NaOH (2 x 25 ml). Warstwy wodne połączone i ekstrahowano eterem (50 ml). Warstwę wodną ochłodzono do 0°C i zakwaszono HCl. Kwasową warstwę ekstrahowano EtOAc (3 x 100 ml) i połączone ekstrakty osuszono nad MgSO₄, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej otrzymując

154 jako olej (6,86 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); $[\alpha]_D = -11,4$ (c 1 w CHCl_3).

(4R,5S)-4-metylo-3-((R)-4-metylo-nonanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 155

Związek 154 (6,504 g, 37,76 mmol) rozpuszczono w THF (95 ml) i ochłodzono do 0°C . Dodano kroplami trietyloaminę (19,74 ml, 141,6 mmol), a następnie kroplami chlorek trimetyloacetyl (6,98 ml, 56,64 mmol). Gęstą białą zawiesinę mieszano w temperaturze 0°C przez 90 minut. Dodano LiCl (1,86 g, 41,54 mmol), (4R)-4-metylo-5-fenilo-1,3-oksazolidyn-2-on (6,824 g, 38,51 mmol) i THF (70 ml), i mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej przez noc. Rozpuszczalnik odparowano. Ciała stałe rozpuszczono w EtOAc, odsączono i przemyto obficie EtOAc. Przesącz przemyto wodą (2 x 50 ml) i solanką. Części organiczne osuszono nad MgSO_4 , przesączono i odparowano na wyparce obrotowej. Surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując 10% EtOAc/heksanami, otrzymując 155 jako olej (10,974 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,35 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,66 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 4,76 (kwintet, $J = 7,03$ Hz, 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); $[\alpha]_D = +34,1$ (c 1 w CHCl_3).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-dekanowego 156

Zastosowano procedurę podobną do wytwarzania estru t-butyłowego kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-oktanowego 122 otrzymując ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-dekanowego 156 jako olej (0,668 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,63 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 4,74 (kwintet, $J = 6,84$ Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 2,68 (dd, $J = 16,4, 9,77$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 16,6, 4,88$ Hz, 1H), 1,68 (kwintet, $J = 6,6$ Hz, 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); Widmo masowe (APCI) m/z 348 ($M + -97$, 100%); $[\alpha]_D = +18,8$ (c 1 w CHCl_3).

Ester 4-t-butyłowy kwasu (S)-2-((R)-2-metylo-heptylo)-bursztynowego 157

Związek 156 (5,608 g, 12,59 mmol) rozpuszczono w THF/ H_2O (60 ml/14 ml) i ochłodzono do 0°C . LiOH (1N, 18,89 ml) i H_2O_2 (35%, 4,45 ml, 50,4 mmol) połączono i następnie dodano do reakcji kroplami utrzymując $T < 5^\circ\text{C}$. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 0°C przez 4 godziny i zalano Na_2SO_3 (6,3 g) i dodano kroplami NaHSO_3 (3,4 g) w 50 ml H_2O . Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 15 minut, i warstwy oddzielono. Warstwę wodną ekstrahowano EtOAc (3 x 100 ml) i połączone ekstrakty osuszono nad MgSO_4 , przesączono i odparowano na wyparce obrotowej otrzymując olej. Surową substancję rozpuszczono w EtOAc (10 ml) i dodano kroplami do heptanu (250 ml). Zawiesinę mieszano przez 20 minut i ciała stałe przesączono i przemyto heptanem. Przesącz przemyto H_2O w temperaturze 60°C (100 ml), osuszono nad MgSO_4 , przesączono i odparowano na wyparce obrotowej otrzymując 157 jako olej (3,52 g). Substancji użyto bezpośrednio w kolejnym etapie.

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-hydroksymetylo-5-metylo-dekanowego 158

Związek 157 (3,52 g, 12,3 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (123 ml) i ochłodzono do 0°C . Dodano kroplami kompleks borowodor-siarczek dimetylu (10 M, 3,69 ml) i mieszaninę reakcyjną ogrzano następnie do temperatury pokojowej i mieszano przez godzinę. Mieszaninę ochłodzono do 0°C i zalano kroplami MeOH (20 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 18 godzin i rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując 20% EtOAc/heksany otrzymując 158 (2,28 g, 68%) jako olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65-3,59 (m, 1H), 3,43 (dd, $J = 11,1, 6,96$ Hz, 1H), 2,31 (dd, $J = 14,9, 7,57$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 15,1, 5,62$ Hz, 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); Widmo masowe (APCI) m/z 216 ($M + -56$, 100%).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-dekanowego 159

Związek 158 (2,27 g, 8,33 mmol) rozpuszczono w CH_2Cl_2 (30 ml) i ochłodzono do 0°C . Dodano chlorek tosyłu (1,91 g, 10,0 mmol) i katalityczny DMAP, a następnie kroplami trietyloaminę (2,55 ml, 18,33 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 0°C przez 18 godzin. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej (usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem), i surową substancję przemyto EtOAc i przesączono. Ciała stałe przemyto EtOAc i przesącz przemyto 0,5N HCl (20 ml), solanką (30 ml), osuszono nad MgSO_4 , przesączono i odparowano na wyparce obrotowej. Olej poddano chromatografii na krzemionce eluując gradientem 5% EtOAc/heksany do 10% EtOAc/heksany otrzymując 159 (3,399 g, 96%) jako olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 9,65, 3,54$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 9,52, 5,37$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H),

2,28 (dd, $J = 14,7, 6,23$ Hz, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 14,9, 6,35$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,31-1,17 (m, 3H), 1,08-0,81 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 6H); $[\alpha]_D = -10,1$ (c 1 w CHCl_3).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-azydometylo-5-metylo-dekanowego 160

Związek 159 (3,01 g, 7,05 mmol), azydek sodu (1,26 g, 19,40 mmol) i DMSO (12 ml) połączono i ogrzewano do 60°C przez 3 godzin. EtOAc (100 ml) dodano do reakcji i przesączono. Ciała stałe przemyto EtOAc (20 ml) i przesącz odparowano. Surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując 5% EtOAc/heksany, otrzymując 160 jako olej (1,86 g, 89%).

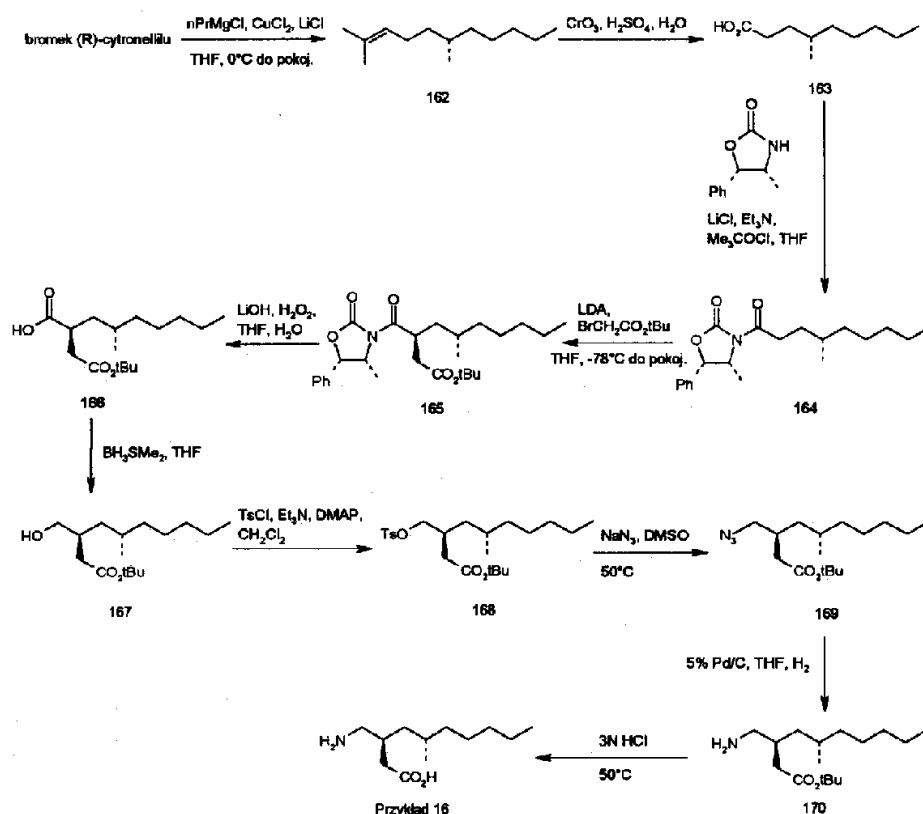
Ester t-butyłowy kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowego 161

Roztwór związku 160 (1,86 g, 6,25 mmol) w THF (50 ml) wytrząsano z 5% Pd/C pod wodorem i ciśnieniem przez 8 godzin z trzema płukaniem wodorem. Katalizator odsączono i przesącz odparowano. Surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując metanolem, otrzymując 161 jako olej (1,21 g, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,70 (dd, $J = 12,9, 4,40$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 12,7, 6,59$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J = 14,5, 6,96$ Hz, 1H), 2,12 (dd, $J = 14,5, 6,47$ Hz, 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).

Przykład 15: Kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy

Związek 161 (1,20 g, 4,44 mmol) ogrzewano do 50°C w 3N HCl (30 ml) przez 4 godziny. Rozpuszczalnik odparowano i olej przemyto toluenem i odparowano. Surową substancję przepuszczono przez kolumnę jonowymienną (Dowex 50WX8-100, silnie kwasowy) eluując wodą, następnie 0,5N NH_4OH . Wydzielono kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy jako białe ciało stałe (0,725 g, 75%): temperatura topnienia = $174-175^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,83 (dd, $J = 12,69, 4,88$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,1, 7,45$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 6,59$ Hz, 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); Widmo masowe (APCI) m/z 215 (M^+ , 10%), 174 ($M^+ - 41$, 100%); $[\alpha]_D = -5,7$ (c 1,025 w H_2O).

Przykład 16: Synteza kwasu (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowego



(S)-2,6-dimetylo-undec-2-en 162

Roztwór eterowy chloru n-propylomagnezu (2,0 M, 228 ml) ochłodzono do -20°C w atmosferze N_2 . LiCl (3,87 g, 91,25 mmol), CuCl_2 (6,13 g, 45,63 mmol) i destylowany THF (456 ml) połączono i mieszano przez 30 minut. Roztwór Li_2CuCl_4 dodano przez rurkę do reagentu Grignarda i powstały roztwór mieszano przez 30 minut w temperaturze -20°C . Bromek R(-)-cytronellilu (50 g, 228, 1 mmol) rozpusz-

czono w THF (60 ml) i dodano kroplami aby roztworu Grignarda. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 0°C przez godzinę. Mieszaninę ochłodzono do -40°C i zalano kroplami NH₄Cl (nasycony, 200 ml). Warstwy oddzielono i warstwę wodną ekstrahowano eterem (3 x 100 ml). Połączone części organiczne osuszono nad MgSO₄, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej otrzymując olej. Surową substancję poddano chromatografii na krzemionce eluując heksanami, otrzymując 162 jako bezbarwny olej (9,15 g, 22%). ¹H NMR (400 MHz, 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).

Kwas (S)-4-metylononanowy 163

Związek 162 (7,97 g, 43,7 mmol) rozpuszczono w acetonie (214 ml) i ochłodzono do 0°C. Dodano kroplami reagent Jonesa (CrO₃/H₂SO₄) (2,7 M, 95 ml) i pozwolono mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej w czasie 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną wylano na wodę/Na₂SO₄ (200 ml) i warstwę wodną ekstrahowano octanem etylu (4 x 100 ml). Połączone części organiczne osuszono nad MgSO₄, przesączono i odparowano na wyparce obrotowej otrzymując olej. Surowy olej poddano chromatografii na krzemionce eluując heksanami, otrzymując 163 jako olej (5,56 g, 74%). ¹H NMR (400 MHz, 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); Widmo masowe APCI m/z 170,9 (M - 1, 100%).

(4R,5S)-4-metylo-3-((S)-4-metylo-nonanoilo)-5-fenilo-oksazolidyn-2-on 164

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 155 z tym wyjątkiem, że użyto kwasu (S)-4-metylononanowego 163 (5,56 g, 32,27 mmol) jako reagentu otrzymując 164 jako olej (10,70 g, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 5,64 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 4,74 (kwintet, J = 6,78 Hz, 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).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-((4R,5S)-4-metylo-2-okso-5-fenilo-oksazolidyno-3-karbonylo)-dekanowego 165

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 156 otrzymując 165 jako ciało stałe (4,25 g, 61%). Widmo masowe (APCI) m/z 446 (M⁺ + 1, 10%), 390 (M + -55, 100%, -tBu).

Ester 4-t-butyłowy kwasu (S)-2-((S)-2-metylo-heptylo)-bursztynowego 166

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 157 z tym wyjątkiem, że użyto estru 165 (8,42 g, 18,89 mmol) jako reagentu otrzymując 166 jako olej (5,81 g). Substancję użyto bezpośrednio w kolejnym etapie. Widmo masowe (APCI) m/z 285 (M - 1, 100%).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-dekanowego 167

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 158 z tym wyjątkiem, że użyto estru 4-t-butyłowego kwasu (S)-2-((S)-2-metylo-heptylo)-bursztynowego 166 (5,78 g, 20,18 mmol) jako reagentu otrzymując 167 jako olej (4,18 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,64-3,58 (m, 1H), 3,84-3,42 (m, 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); Widmo masowe (APCI) m/z 217 (M + -55, 50%, -tBu).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-dekanowego 168

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 159 z tym wyjątkiem, że użyto estru t-butyłowego kwasu (3S,5S)-3-hydroksymetylo-5-metylo-dekanowego 167 (4,164 g, 15,29 mmol) jako reagentu otrzymując 168 jako olej (4,17 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 9,52, 4,15 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 9,52, 5,13 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28, 2,19-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), (m, 11H), 0,85 (t, J = 7,08 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 35 Hz, 3H).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-azydometylo-5-metylo-dekanowego 169.

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 160 użyto z tym wyjątkiem, że użyto estru t-butyłowego kwasu (3S,5S)-5-metylo-3-(tolueno-4-sulfonyloksymetylo)-dekanowego 168 (4,155 g, 9,74 mmol) jako reagentu otrzymując 169 jako olej (2,77 g, 96%). Widmo masowe (APCI) m/z 270 (M + -27, 30%, -N₂), 214 (M + -87, 100%, -tBu, -N₂).

Ester t-butyłowy kwasu (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowego 170

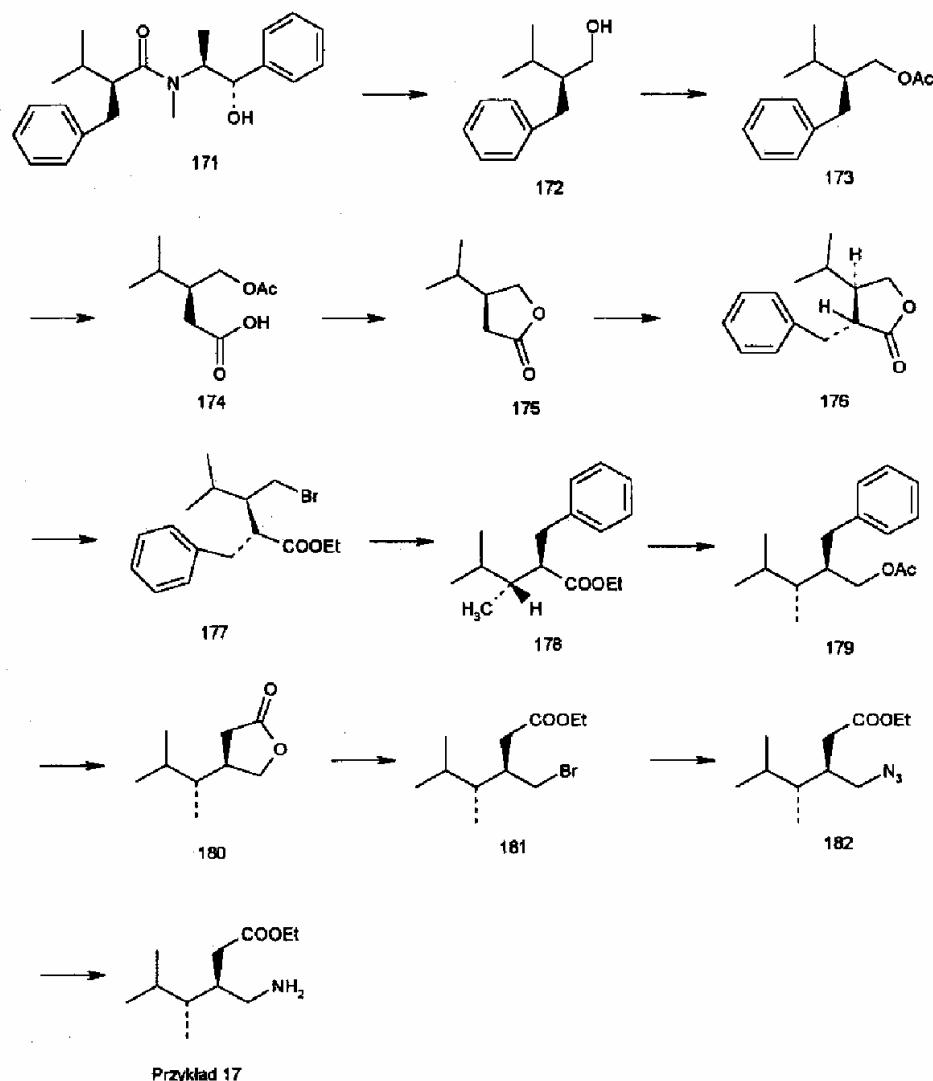
Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku 161 z tym wyjątkiem, że użyto estru t-butyłowego kwasu (3S,5S)-3-azydometylo-5-metylo-dekanowego 169 (2,50 g, 8,405 mmol) użyto jako reagentu otrzymując 170 jako olej (1,648 g, 72%). Widmo masowe (APCI) m/z 272 (M⁺ + 1, 100%).

P r z y k ł a d 16: Kwas (3S,5S)-3-aminometylo-5-metylo-dekanowy

Użyto procedury podobnej do wytwarzania związku z przykładu 15 z tym wyjątkiem, że użyto (3S, 5S)-3-(aminometylo)-5-metylodekanianu t-butyłu 170 (1,6 g, 6,00 mmol) jako reagentu otrzymując związek z przykładu 16 jako białe ciało stałe (72%). Widmo masowe (APCI) m/z 272 (M⁺ + 1, 100%). temperatura topnienia = 174-175°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,91 (dd, J = 12,9, 3,91 Hz, 1H),

2,83 (dd, $J = 12,7, 7,57$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J = 15,6, 3,17$ Hz, 1H), 2,19 (dd, $J = 15,6, 8,80$ Hz, 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); Widmo masowe (APCI) m/z 216 ($M^+ + 1$, 100%), 214 ($M - 1$, 100%); $[\alpha]_D = +21,4$ (c 1 w MeOH).

Przykład 17: Synteza kwasu (3R,4R)-3-aminometylo-4,5-dimetylo-heksanowego



(S)-2-benzyl-3-metylo-butan-1-ol 172

Ref. JACS 1997; 119: 6510. Amid 171.

Wielkoskalowa procedura syntezy estru (S)-2-benzyl-3-metylobutyloвого kwasu octowego 173 z 171 n-butylołit (10 M w heksanie, 100 ml, 1000 mmol, 3,9 równoważnika) dodano do roztworu diizopropylaminy (108,9 g, 150,9 ml, 1,076 mol, 4,20 równoważnika) w THF (600 ml), w temperaturze -78°C . Powstały roztwór mieszano przez 10 minut i ogrzano do 0°C , i trzymano w tej temperaturze przez 10 minut. Kompleks borowodor-amoniak (31,65 g, 1,025 mmol i 4,0 równoważnika) dodano w jednej porcji i zawiesinę mieszano w temperaturze 0°C przez 15 minut, i w temperaturze 23°C przez 15 minut, a następnie ochłodzono do 0°C . Roztwór amidu 171 (86 g, 256,41 mmol, 1 równoważnik) w THF dodano do zimnego wodorku przez rurkę w czasie 3 minut. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 23°C przez noc, następnie ochłodzono do 0°C . Nadmiar wodorku zalano powoli dodając 3N HCl (700 ml). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono większą ilością wodnego roztworu HCl (3N, 200 ml) i solanką i następnie ekstrahowano eterem (4 x 15 ml). Eterowy roztwór zatężono do małej objętości i dodano 200 ml 2N NaOH, i mieszano w temperaturze 23°C przez 2,5 godziny. Dodano więcej eteru i warstwy oddzielono. Warstwę wodną nasycono solą i ekstrahowano eterem (3 x 200 ml). Połączone organiczne części przemyto solanką i osuszono nad siarczanem sodu. Pozostałość poddano chromatografii

rzutowej (eter naftowy-25% eter-TEA) otrzymując alkohol, 172, 50 g. NMR (CDCl_3) δ 7,35-7,16 (m, 5H, C_6H_5), 3,55 (około t, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 2,71 (dd, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}-$), 2,52 (dd, 1H, ArCH_2CH), 1,87 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})$), 1,67 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,98 (d, 3H, CH_3) i 0,96 (d, 3H, CH_3).

Próbkę 3,3 g zachowano dla zbadania i resztę natychmiast acetylowano (trietyloamina 50 ml, DMAP 4, 6 g, bezwodnik kwasu octowego 32 ml) przez noc w temperaturze pokojowej. Przetwarzanie, a następnie chromatografia na żelu krzemionkowym z elucją eterem naftowym, a następnie 10% eterem w eterze naftowym dało 62 g 173. NMR (CDCl_3) δ (m, 5H, C_6H_5), 3,98 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 2,71 (dd, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}-$), 2,51 (dd, 1H, ArCH_2CH), 1,99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1,82 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})$ i $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,97 (d, 3H, CH_3) i 0,95 (d, 3H, CH_3).

Kwas (S)-acetoksymetylo-4-metylo-pentanowy 174 i (S)-4-izopropilo-dihydrofuran-2-on 175

Octan 173 (15 g, 68,18 mmol) rozpuszczono w CH_3CN (150 ml), tetrachlorku węgla (150 ml) i wodzie o czystości do HPLC (300 ml) i mieszano. Dodano nadjodan sodu (262,50 g, 1220 mmol), a następnie chlorek rutenu (650 mg, 3,136 mmol). Po mieszanii przez noc rozcieńczono go eterem i wodą, i przesączono przez warstwę celitu. Organiczną część oddzielono i fazę wodną ekstrahowano eterem. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu rozpuszczalnik odparowano. Węglan potasu (42 g) dodano do pozostałości i poddawano refluksowi przez noc w metanolu (250 ml), i ochłodzono do temperatury pokojowej. Po odparowaniu dodano wodę dla rozpuszczenia ciała stałego, i dodano stężony HCl dla zmiany pH do 2. Dodano chloroform i ekstrahowano przez noc. Fazę organiczną oddzielono i wodną ekstrahowano następnie chloroformem. Połączone organiczne ekstrakty osuszono, odparowano i produkt oczyszczono na kolumnie z żelą krzemionkowym i związek eluowano 20% eterem w chlorku metylenu. Frakcje monitorowano metodą chromatografii cienkowarstwowej, a plamy wykrywano roztworem I_2/KI . Frakcje połączone otrzymując 4,6 g laktonu 175. NMR (CDCl_3) δ 4, 38 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3,93 (około t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2,54 (dd, 1H, $\text{CHCH}_d\text{C}=\text{O}$), 2,23 (m, 2H, $\text{CHCH}(\text{Me})$ i $\text{CHCH}_d\text{C}=\text{O}$), 1,60 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$)/0,92 (d, 3H, CH_3) i 0,85 (d, 3H, CH_3).

(3R,4R)-3-benzylo-4-izopropilo-dihydro-furan-2-on 176

Bis(trimetylosililo)amidek litu (1,0 M roztwór w THF, 92 ml, 92 mmol) dodano w czasie 3-5 minut do roztworu (S)- β -(2-propylo)- γ -butyrolaktonu 175 (11,68 g, 91,25 mmol) w suchym THF, 100 ml, w temperaturze -78°C w atmosferze argonu. Mieszano go przez 1 godzinę i dodano szybko roztwór jodku benzylu (21,87 g, 100,37 mmol) w suchym THF. Mieszanie kontynuowano przez 1,5 godziny i zalano w temperaturze -78°C dodając roztwór solanki, a następnie octan etylu. Fazę organiczną oddzielono i wodną ekstrahowano następnie eterem. Chromatografia na żelu krzemionkowym, najpierw z elucją 5% chlorkiem metylenu w eterze naftowym, i na koniec 10% eterem w eterze naftowym, dała żądany związek 11,6 g, 58%. NMR (CDCl_3) δ 7,19 (m, 5H, C_6H_5), 4,02 (około t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3,87 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2,98 (d, 2H, ArCH_2), 2,57 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 2,05 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1,55 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,81 (d, 3H, CH_3) i 0,72 (d, 3H, CH_3).

Ester etylowy kwasu (2R,3R)-2-benzylo-3-bromometylo-4-metylo-pentanowego 177

Lakton 176 (6,5 g, 29,8 mmol) rozpuszczono w absolutnym etanolu (80 ml) i ochłodzono na łaźni lodowej. Bezwodny HBr barbotowano przez roztwór przez godzinę i mieszano w temperaturze pokojowej przez noc trzymając mieszaninę reakcyjną w suchej atmosferze. Wylano ją na ochłodzoną lodem mieszaninę eteru naftowego i solanki. Fazę organiczną oddzielono, i wodną ekstrahowano eterem naftowym. Połączone organiczny roztwór przemyto wielokrotnie zimną wodą i osuszono. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy związek, 7,0 g. NMR (CDCl_3) δ 7, 27 (m, 5H, C_6H_5), 4,02 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3, 70 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 3,55 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Br}$), 2,97 (m, 2H, ArCH_2), 2,83 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 2,11 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1,97 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,10 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0,96 (d, 3H, CH_3) i 0,93 (d, 3H, CH_3).

Ester etylowy kwasu (2R, 3R)-2-benzylo-3, 4-dimetylo-pentanowego 178

Bromoester 177 (7,25 g, około 80% czystości), w etanolu (100 ml) zawierającym trietyloaminę (3,2 ml) uwodorniano przez noc w obecności 20% Pd/C (1,0 g). Przesączono go przez warstwę celitu i placek przemyto etanolem. Rozpuszczalnik odparowano i pozostałość rozpuszczono w eterze, po czym ciało stałe ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) oddzielono. Ciało stałe usunięto przez odsączenie. Przesącz zateżono i procedurę powtórzono dla wyeliminowania całego chlorowodoru. Produkt poddano chromatografii na kolumnie z żelą krzemionkowym, którą eluowano eterem naftowym dając żądany odbromowany związek, 3,35 g. NMR (CDCl_3) δ 7,21 (m, 5H, C_6H_5), 3,95 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2,85 (m, 2H, ArCH_2), 2,64 (q, 1H, $\text{BnCHC}=\text{O}$), 1,85 (m, 1H, $\text{CHCH}(\text{Me})_2$), 1,62 (m, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$), 1,05 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0,95 (d, 3H, CH_3) 0,84 (d, 3H, CH_3) i 0,82 (d, 3H, CH_3). Widmo masowe dało 290 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN}$), 249 ($\text{M} + 1$) i inne przy 203. Dalsza elucja eterem dała lakton (2,25 g) przeniesiony z poprzedniego etapu.

Ester (2R,3R)-2-benzylo-3,4-dimetylo-pentylowy kwasu octowego 179

Ester etylowy 178 (3,20 g, 12,85 mmol) rozpuszczono w bezwodnym eterze i ochłodzono na łaźni lodowej w atmosferze obojętnej. Dodano wodorek glinowo-litowy (500 mg, 13,15 mmol) i zawieszinę mieszało w temperaturze pokojowej przez noc. Nadmiar LAH usunięto ostrożnie dodając octan etylu mieszało mieszaninę reakcyjną na łaźni lodowej. Dodano ostrożnie nasycony siarczan sodu dla skoagulowania tlenku glinu, który oddzielono w temperaturze pokojowej jako biały osad. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu i dodano bezwodny siarczan sodu do suchej mieszaniny. Po odsączeniu roztwór zatężono otrzymując olej, 3,0 g.

Substancję (3,0 g) rozpuszczono w dichlorometanie (30 ml) i trietyloaminie (2,5 ml), DMAP (200 mg) i dodano bezwodnik octowy (1,5 ml). Mieszało w temperaturze pokojowej przez 3 godziny i rozcieńczono eterem. Eterowy roztwór przemyto wodą, 1N HCl, nasyconym wodorowęglanem sodu, solanką i osuszono. Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując związek acetoksyłowy 179, 3,16 g. NMR (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, BnCHCH_2O), 2,02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 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, CH_3), 0,84 (d, 3H, CH_3) i 0,81 (d, 3H, CH_3).

(R)-4-((R)-1,2-dimetylo-propylo)-dihydrofuran-2-on 180

Do roztworu aromatycznego związku 179 (5,0 g, 20,16 mmol) w acetonitrylu czystości do HPLC (60 ml), tetrachlorku węgla (60 ml) i wodzie (120 ml) dodano nadjodan sodu (86,24 g, 403,32 mmol, 20 równoważników), a następnie RuCl_3 (414 mg, 10% molowych). Mieszaninę mieszało energicznie przez noc w temperaturze pokojowej i rozcieńczono chlorkiem metylenu (400 ml). Mieszaninę przesączono przez warstwę celitu dla usunięcia stałego osadu. Część organiczną oddzielono i wodną ekstrahowano następnie chlorkiem metylenu. Połączone organiczne części zatężono, pozostałość rozpuszczono w eterze i podano na kolumnę Florisilu. Związek eluowano 3% metanolem w eterze, odparowano do pasty, którą rozpuszczono w metanolu (100 ml). Dodano węglan potasu (8,0 g) i mieszaninę poddano refluksowi przez 6 godzin. Rozpuszczalnik odparowano i stałą pozostałość rozpuszczono w wodzie. pH ustawiono na 2 ostrożnie dodając stężony HCl przy chłodzeniu na łaźni wodno-lodowej i mieszaniny. Chloroform (200 ml) dodano do roztworu i mieszało przez noc w temperaturze pokojowej. Fazę organiczną oddzielono i część wodną ekstrahowano chloroformem. Po osuszeniu rozpuszczalnik odparowano otrzymując lakton 180, 5,0 g. NMR (CDCl_3) δ 4,36 (około t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3,85 (około t, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2,46 (m, 2H, $\text{CHCH}_d\text{C}=\text{O}$), 2,13 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 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) i 0,72 (t, 3H, CH_3).

Ester etylowy kwasu (3R,4R)-3-bromometylo-4, 5-dimetylo-heksanowego 181

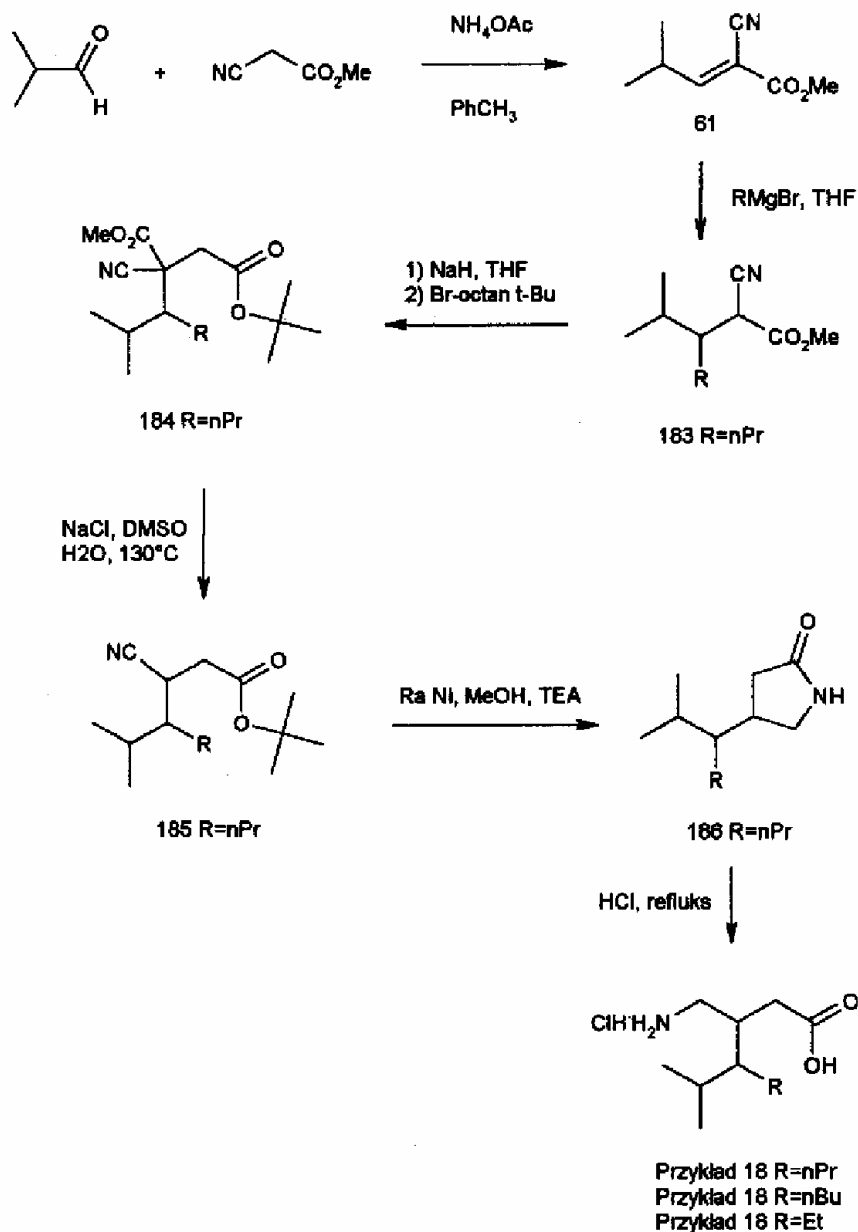
Lakton 180 (5,0 g) rozpuszczono w absolutnym etanolu (25 ml) i przepłukano argonem. Z chłodzeniem na łaźni wodno-lodowej, bezwodny gazowy HBr barbotowano przez mieszaninę przez 45 minut i odstawiono w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę wylano na lód z solą i wodą i heksan. Fazę organiczną oddzielono i wodną ekstrahowano heksanem. Połączony organiczny ekstrakt osuszono i odparowano. Chromatografia rzutowa z 10% eteru w eterze naftowym na kolumnie z żelem krzemionkowym dała bromoester 181, 3,54 g. NMR (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, CH_bBr), 2,54 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$), 2,44 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$), 2,22 (m, 1H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$), 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, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 0,94 (d, 3H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$), 0,81 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH})$) i 0,79 (d, 3H, $((\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3\text{CH})$).

Ester etylowy kwasu (3R,4R)-3-azydometylo-4,5-dimetylo-heksanowego 182 i związek z przykładu 17, kwas (3R,4R)-3-aminome-tylo-4,5-dimetylo-heksanowy

Bromoester 181 (3,54 g, 13,34 mmol), azydek sodu (1,04 g, 16,13 mmol) w bezwodnym DMF (8,0 ml) mieszało w temperaturze pokojowej przez noc. Dodano wodę (16 ml) i heksan, organiczną część oddzielono i część wodną ekstrahowano heksanem. Osuszono i odparowano otrzymując ester azydowy 3,0 g. NMR (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, CHCH_bN_3), 2,34 (m 2H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$), 2,20 (m, 1H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}_3$), 1,60 (m, 1H, $\text{CHCH}_3\text{CH}(\text{Me})_2$). Związek poddano uwodornieniu (HPL, 66480 x 100). Uwodorniony surowy produkt rozpuszczono w 6N HCl i poddano refluksowi przez noc. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość azeotropowano z toluenem. Surowy produkt oczyszczono następnie wprowadzając na kolumnę do chromatografii jonowymiennej (Dowex 50Wb x 8-100), przemyto do obojętnego odcieku wodą czystości do HPLC, a następnie eluowano związek 0,5N roztworem NH_4OH . Krystalizacja produktu z metanolu dała 720 mg. NMR (CD_3OD) δ 3,04 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{NH}_2$), 2,82 (dd, 1H, CHCH_bNH_2), 2,52 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$), 2,40 (dd, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{O}$), 2,07 (m, 1H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$), 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,

((CH₃)₂CHCH₃CH) i 0,83 (d, 3H, ((CH₃)₂CHCH₃CH). [α]_D -5,3 (c, MeOH, 1,9 mg/ml). Analiza, obliczone dla C₉H₁₉NO₂: C 62,39, H 11,05, N 8,08. Znaleziono C 62,01, H 11,35, N 7,88. Widmo masowe wykazało jony przy 215 (M + CH₃CN), 197 (M + Na⁺), 174 (M + H⁺). Analiza pochodną metodą HPLC z odwróconą fazą, Hypersil BDS C₁₈ 5 μm i ruchoma faza 50/50 CH₃CN-woda zawierająca 0,1% TFA, dała 99,93% czystości przy czasie retencji 8,21 minuty.

Przykłady 18-20: Synteza kwasu 3-aminometylo-4-izopropyl-heptanowego



Ester metylowy kwasu 2-cyano-4-metylo-2-pentenowego 61

Roztwór aldehydu izomasłowego (30,0 g, 416 mmol), cyjano-octanu metylu (20,6 g, 208 mmol), wodorotlenku amonu (3,2 g, 41,6 mmol) i kwasu octowego (5,0 g, 83,2 mmol) w 500 ml toluenu ogrzewa się do refluksu z pułapką Deana-Starka przez 12 godzin. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i ekstrahuje nasyconym NaHSO₃ (3 x 100 ml), nasyconym NaHCO₃ (3 x 100 ml) i 100 ml solanki. Warstwę organiczną osusza się nad Na₂SO₄ i rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostały olej destyluje się pod silnie zmniejszonym ciśnieniem (0,5 mm Hg, temperatura wrzenia = 115-120°C) otrzymując 28,8 g estru metylowego kwasu 2-cyano-4-metylo-2-pentenowego 61 jako oleju (wydajność 90%).

Ester metylowy kwasu 2-cyjano-3-izopropilo-heksanowego 183

2,0 M roztwór chlorku propylomagnezu w Et₂O (9,8 ml, 19,6 mmol) dodaje się do roztworu kwasu 2-cyjano-4-metylo-2-pentenowego (3,0 g, 19,6 mmol) w 50 ml THF, który ochładza się na łaźni IPA/suchy lód do -40°C pod argonem. Roztwór miesza się przez 4 godziny i reakcję zatrzymuje się dodając 50 ml nasyconego KH₂PO₄. THF odparowuje się i pozostały olej poddaje się chromatografii pod średnim ciśnieniem na żelu krzemionkowym z 50% CH₂Cl₂/heksan. Wydajność = 1,9 g (50%) estru metylowego kwasu 2-cyjano-3-izopropilo-heksanowego jako oleju.

Ester 4-t-butylo-1-metylowy kwasu 2-cyjano-2-(1-izopropilo-butylo)-bursztynowego 184

Roztwór estru metylowego kwasu 2-cyjano-3-izopropilo-heksanowego (1,9 g, 9,6 mmol) w 10 ml THF dodaje się do zawiesiny NaH (przemyty heksanem, 0,23 g, 9,6 mmol) w 20 ml THF, którą ochładza się na łaźni lodowo-wodnej pod argonem. Roztwór miesza się przez 10 minut i dodaje się bromooctan t-butylo (2,1 g, 10,6 mmol). Roztwór ogrzewa się do temperatury pokojowej. Po 12 godzinach reakcję zatrzymuje się dodając 50 ml nasyconego KH₂PO₄ i THF odparowuje się. Organiczne produkty ekstrahuje się do Et₂O (3 x 50 ml), i połączone warstwy organiczne osusza się nad MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostały olej chromatografuje się pod średnim ciśnieniem na żelu krzemionkowym w 25% heksanie/CH₂Cl₂. Wydajność estru 4-t-butylo-1-metylowego kwasu 2-cyjano-2-(1-izopropilo-butylo)-bursztynowego = 1,3 g (42%) jako oleju.

Ester t-butylo-1-metylowy kwasu 3-cyjano-4-izopropilo-heptanowego 185

Mieszaninę estru 4-t-butylo-1-metylowego kwasu 2-cyjano-2-(1-izopropilo-butylo)-bursztynowego (1,3 g, 4,2 mmol), NaCl (0,25 g, 4,2 mmol) i H₂O (0,15 g, 8,3 mmol) w 25 ml DMSO ogrzewa się do 130°C przez 12 godzin. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i rozcieńcza 100 ml solanki. Organiczne produkty ekstrahuje się do Et₂O (3 x 50 ml). Warstwy organiczne łączy się i przemycza 50 ml H₂O i 50 ml solanki. Suszenie nad Na₂SO₄ i odparowanie rozpuszczalnika daje 0,8 g (wydajność 75%) estru t-butylo-1-metylowego kwasu 3-cyjano-4-izopropiloheptanowego jako oleju.

4-(1-izopropilo-butylo)-2-pirolidon 186

Ester t-butylo-1-metylowy kwasu 3-cyjano-4-izopropilo-heptanowego (0,8 g, 3,2 mmol) redukuje się pod ciśnieniem 50 psi H₂ w MeOH zawierającym TEA i Ra Ni. Gdy rozpuści się teoretyczna ilość H₂, katalizator usuwa się przez odsączenie i rozpuszczalnik odparowuje się otrzymując 0,6 g (wydajność 100%) 4-(1-izopropilo-butylo)-2-pirolidonu jako oleju.

Przykład 18: kwas 3-aminometylo-4-izopropilo-heptanowy

4-(1-izopropilo-butylo)-2-pirolidon (0,6 g, 2,3 mmol) ogrzewa się do refluksu w 50 ml 6,0 M HCl przez 12 godzin. Roztwór ochładza się do temperatury pokojowej i przesącza przez celit. Przesącz odparowuje się i pozostałe ciało stałe rekrystalizuje z MeOH/EtOAc. Wydajność 0,035 g (6%) kwasu 3-aminometylo-4-izopropilo-heptanowego jako soli HCl, temperatura topnienia 160-170°C. ¹H-NMR (CD₃OD) 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). Widmo masowe (APCI, CH₃CN, H₂O) 201 (M⁺, 100%).

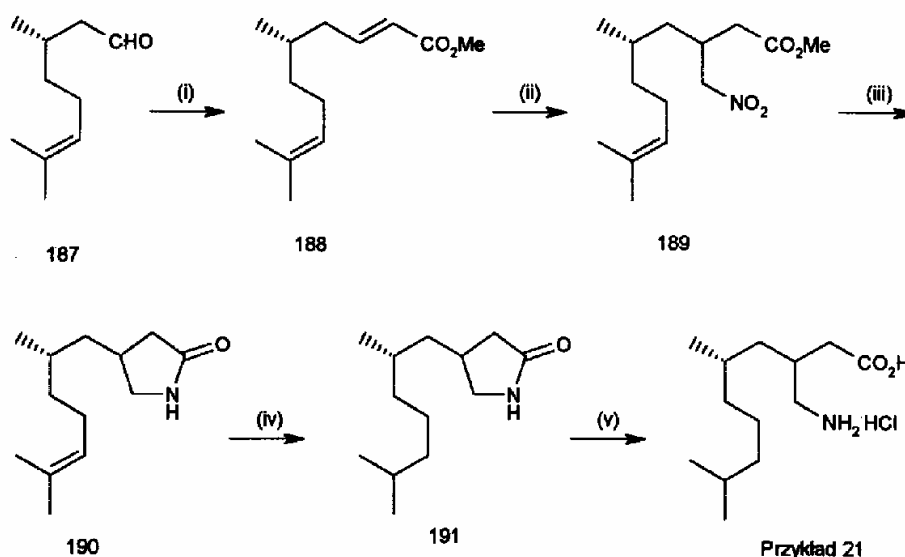
Przykład 19: kwas 3-aminometylo-4-izopropilo-oktanowy

Wytworzony według procedury z przykładu 18. Wydajność = 0,13 g (15%) kwasu 3-aminometylo-4-izopropilo-oktanowego. Temperatura topnienia = 160-170°C. ¹H-NMR (CD₃OD) 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). Widmo masowe (APCI, CH₃CN, H₂O) 198 (M⁻ 17, 100%), 216 (M⁺, 50%).

Przykład 20: kwas 3-aminometylo-4-izopropilo-heksanowy

Wytworzony według procedury z przykładu 18. Wydajność = 0,11 g (42%) kwasu 3-aminometylo-4-izopropilo-heksanowego. Temperatura topnienia = 170-180°C. ¹H-NMR (CD₃OD) 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). Widmo masowe (APCI, CH₃CN, H₂O) 188 (M⁺, 100%).

Przykład 21



Przykład 21

(i) $\text{MeO}_2\text{CCH}=\text{PPH}_3$, THF, 40°C ; (ii) MeNO_2 , DBU; (iii) nikiel Raneya, H_2 , MeOH; (iv) Pd-C, MeOH, H_2 ; (v) 6N HCl

Synteza nienasyconego estru 188

(S)-(-)-cytronellal 187 (2,0 ml, 11,03 mmol) mieszano w temperaturze 40°C w suchym tetrahydrofuranie (30 ml) z trifenylofosforanylidenoocetanem metylu (3,69 g, 11,03 mmol). Po 8 godzinach mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i mieszano przez noc. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość mieszaną z n-pentanem (50 ml). Po godzinie ciało stałe usunięto przez odsączenie i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej, który oczyszczono metodą chromatografii rzutowej (krzemionka, octan etylu:heptan 1:9) otrzymując 2,05 g (88%) 188 jako przejrzystego oleju. ^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3) δ 0,90 (3H, d, $J = 6$ Hz); 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, $J = 16$ Hz); 6,94 (1H, m).

Widmo masowe (Cl^+) (m/z): 211 (MH^+ , 75%), 179 (78%), 151 (100%).

IR (cienka warstwa) (cm^{-1}) ν : 1271, 1436, 1728, 2917.

Synteza nitroestru 189

Ester 188 (2,02 g, 9,6 mmol) rozpuszczono w nitrometanie (25 ml) z 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]undec-7-enem (1,44 ml, 9,6 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej. Po 23 godzinach mieszaninę rozcieńczono eterem dietylowym (150 ml) i przemyto wodą (50 ml), a następnie 2N HCl (50 ml). Fazę organiczną zebrano, osuszono (MgSO_4) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii rzutowej (krzemionka, octan etylu:heptan 3:7) otrzymując 2,26 g (87%) 189 jako przejrzysty olej. Należy zauważyć, że ten i wszystkie dalsze związki są równomolowymi mieszaninami 2 diastereoizomerów. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (2 x 3H, każda d, $J = 6$ Hz); 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).

Widmo masowe (Cl^+) (m/z): 272 (MH^+ , 90%), 240 (100%), 151 (100%).

IR (cienka warstwa) (cm^{-1}) ν : 1554, 1739, 2918.

Synteza laktamu 191

Nitroester 189 (2,09 g, 7,7 mmol) rozpuszczono w metanolu (75 ml) i wytrząsano nad niklem Raneya (katalityczny, przemyty wodą i następnie metanolem) w atmosferze gazowego wodoru (39 psi) w temperaturze 35°C . Po 17 godzinach mieszaninę przesączono przez celit. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej. ^1H NMR wykazało, że zaszła częściowa redukcja podwójnego wiązania, więc prowadzono ją bez dalszego oczyszczania. Próbkę częściowo zredukowanego produktu (440 mg, 2,1 mmol) rozpuszczono w metanolu (40 ml) i wytrząsano nad 5% Pd-C w atmosferze gazowego wodoru. Po 18 godzinach katalizator usunięto przez odsączenie przez celit otrzymując 442 mg (99% z częściowo zredukowanej substancji) jako przejrzysty olej, który nie wymagał oczyszczania. Należy za-

uważyć, że ten i wszystkie dalsze związki są równomolowymi mieszaninami 2 diastereoizomerów. ^1H NMR (400 MHz, 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).

Widmo masowe (Cl^+) (m/z): 212 (MH^+ , 100%).

Synteza z przykładu 21

Laktam 191 (428 mg, 2,0 mmol) ogrzewano do refluksu w 6N HCl (20 ml). Po 5 godzinach mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i przemyto dichlorometanem (2 x 10 ml). Fazę wodną zebrano i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w wodzie (10 ml) i liofilizowano otrzymując 382 mg (71%) związku z przykładu 34 jako białego ciała stałego. Należy zauważyć, że ten związek jest równomolową mieszaniną 2 diastereoizomerów. ^1H NMR (400 MHz) (d_6 -DMSO) 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).

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

Mikroanaliza: Obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$: C 58,74; H 10,62; N 5,27.

Znaleziono: C 58,46; H 10,50; N 5,33.

Dla specjalisty w dziedzinie, zastosowanie (R)-(+)-cytronellalu nada związkowi przeciwną stereochemię C5 niż w związkach z przykładu 21.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kwas (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowy lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól.
2. Kompozycja farmaceutyczna, **znamienna tym**, że zawiera terapeutycznie skuteczną ilość związku aktywnego, kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól i farmaceutycznie dopuszczalny nośnik.
3. Zastosowanie kwasu (3S,5R)-3-aminometylo-5-metylo-oktanowego lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli do wytwarzania leku przeznaczonego do leczenia epilepsji, ataków omdleń, hipokinezy, zaburzeń czaszkowych, zaburzeń neurodegeneracyjnych, do leczenia depresji, lęku, lęku panicznego, do leczenia bólu, do leczenia zaburzeń neuropatologicznych, do leczenia zaburzeń snu, do leczenia IBS i/lub uszkodzenia żołądka, do leczenia zespołu niespokojnych nóg.