TỔNG HỢP (*S*)-METHYL 2-(*TERT*-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY)-5-HYDROXYPENTANOATE

Phí Thị Đào[1], Đoàn Thị Mai Hương[1,*], Phạm Văn Cường[1], Nguyễn Văn Hùng[1], Nguyễn Thuỳ Linh[1], Lê Nguyễn Thành[1], Vo Thanh Giang[2], Châu Văn Minh[1]

[1] Viện Hóa sinh biển, Viện HLKHCNVN, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

[2]Trường Đại học Paris 11, CH Pháp

[*]Email: *doanhuong7@yahoo.com*

Đến Toà soạn: 10/4/2012; Chấp nhận đăng: 15/8/2013

TÓM TẮT

(S)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy)pentanoate là một hợp chất trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp tác nhân chống sốt rét Febrifugine và các dẫn xuất của nó. Từ hợp chất thương mại axit L-glutamic, chúng tôi đã tổng hợp (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy)pentanoate qua 7 bước với hiệu suất tổng là 19 %. Cấu trúc hoá học của hợp chất này được xác định bằng các dữ liệu phổ NMR và MS.

Từ khoá: Febrifugine, (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy)pentanoate.

1. MỞ ĐẦU

Febrifugine là một ancaloit được Koepfli và các cộng sự phân lập lần đầu tiên vào năm 1946 từ rễ cây *Dichroa febrifuga* với hàm lượng thấp, cho đến năm 1953 thì người ta mới phát hiện ra hoạt tính chống sốt rét của hợp chất này [1 - 3]. Febrifugine có hoạt tính chống sốt rét rất mạnh, ước tính mạnh khoảng hơn 100 lần so với quinine đối với chủng kí sinh trùng sốt rét *Plasmodia lophurae* [3 - 5]. Việc lấy rễ cây để phân lập hoạt chất Febrifugine làm tổn hại đến hệ sinh thái, hơn nữa hàm lượng của hoạt chất này trong cây rất thấp, do vậy việc tổng hợp toàn phần đã được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm [3 - 5]. Với kinh nghiệm tổng hợp các biệt dược chống sốt rét, chúng tôi định hướng cho việc tổng hợp Febrifugine và các dẫn xuất nhằm tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính cao hơn và ưu việt hơn. Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi trình bày quy trình tổng hợp chất (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy)pentanoate (**8**), một hợp chất trung gian quan trọng trên con đường tổng hợp tác nhân chống sốt rét Febrifugine và các dẫn xuất của nó từ hợp chất thương mại axit L-glutamic (**1**) dựa trên các chỉ dẫn đã được công bố của tác giả trong điều kiện của Việt Nam [6].

2. THỰC NGHIỆM

Thiết bị: Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Advance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội, Phổ khối lượng được đo trên máy đo phổ khối lượng LC/MSD Agilent series 1100.

Hoá chất: Hợp chất axit L-glutamic (**1),** TBSCl, DMAP, $NaNO_2$, Pd/C và các hoá chất dùng cho tổng hợp hữu cơ mua của hãng Aldrich và Merck.

Axit (*S*)-2-amino-5-(benzyloxy)-5-oxopentanoic (2)

Cho 20 g axit L-glutamic (13,6 mmol) và benzyl alcohol (21 ml; 20,4 mmol; 1,5eq) vào trong bình cầu chứa 20 ml toluene. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và đun nóng ở 45^{o}C, sau khi nhiệt độ đạt 45 ^{o}C thì cho thêm axit methane sulfonic (10,6 ml; 16,32 mmol; 1,2 eq) vào dung dịch phản ứng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được đưa về 30 ^{o}C và khuấy tiếp trong 4 giờ. Dừng phản ứng, cho thêm 40ml nước vào dung dịch phản ứng, phân lớp và loại bỏ pha dung môi hữu cơ, lọc lấy phần nước rồi cho thêm 40 ml ethanol sau đó nhỏ từ từ dung dich ammoniac 20 % (20 ml) cho đến khi pH 6 thu được chất kết tủa. Lọc chất kết tủa và rửa với ethanol lạnh (30 ml × 2) sau đó rửa bằng nước (30 ml × 2) rồi làm khô dưới chân không ở 50 ^{o}C thu được sản phẩm axit L-benzyl glutamic (**2**) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (19,7 g, hiệu suất đạt 61 %). Hợp chất được so sánh trên bản mỏng TLC với chất axit L-benzyl glutamic của aldrich.

(*S*)-5-benzyl 1-methyl 2-hydroxypentanedioate (4)

Phản ứng 1

1,7 g axit L-benzyl glutamic (**2**) (7,1 mmol) được hòa tan trong bình cầu chứa hỗn hợp dung môi AcOH/H_2O (1/4; 40 mL) và làm lạnh xuống 0 ^{o}C. Dung dịch $NaNO_2$ (980 mg; 14,2 mmol; 2 eq) trong 15 ml nước được nhỏ từ từ vào phản ứng ở 0 ^{o}C (khoảng 15 phút). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Thêm nước rồi chiết bằng EtOAc, lấy pha hữu cơ, làm khô với Na_2SO_4 loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm **3** sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

Chất **3** thu được từ phản ứng trên được cho vào bình cầu chứa 50 ml DMF sau đó cho thêm 1,19 g $NaHCO_3$ (14,2 mmol) và MeI (0,88 ml; 14,2 mmol) vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết phân bố bằng EtOAc/H_2O, lấy pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4, rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-nexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm **4** dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt (1,27 g, hiệu suất tổng hai phản ứng đạt 70,2 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CDC1$_3$) δ (ppm): 1,97 (m, 1H, H-3a); 2,19 (m, 1H, H-3b); 2,54 (m, 2H, H-4a + H-4b); 2,88 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 4,25 (m, 1H, H-2); 5,12 (s, 2H, CH_2-Ph); 7,33 - 7,36 (m, 5H, Ph).

Phản ứng 2

1,7g axit L-benzyl glutamic (**2**) (7,1 mmol) được hòa tan trong bình cầu chứa hỗn hợp dung môi AcOH/H_2O (1/4; 40 mL) và làm lạnh xuống 0 ^{o}C. Dung dịch $NaNO_2$ (980 mg; 14,2 mmol, 2 eq) trong 15 ml nước được nhỏ từ từ vào phản ứng ở 0 ^{o}C (khoảng 15 phút). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Thêm nước rồi chiết bằng EtOAc, lấy pha hữu cơ, làm khô với Na_2SO_4 loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm **3** sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

Chất **3** thu được từ phản ứng trên được cho vào bình cầu chứa 50ml acetonitrile sau đó cho thêm 1,19 g $NaHCO_3$ (14,2 mmol) và MeI (0,88 ml; 14,2 mmol) vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết phân bố bằng EtOAc/H_2O, lấy pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4, rồi loại dung môi dưới áp suất

giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-nexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm **4** dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt (600 mg, hiệu suất tổng hai phản ứng đạt 33,1 %).

Phản ứng 3

1,7 g axit L-benzyl glutamic (**2**) (7,1 mmol) được hòa tan trong bình cầu chứa hỗn hợp dung môi AcOH/H_2O (1/4, 40 mL) và làm lạnh xuống 0 ^oC. Dung dịch $NaNO_2$ (980 mg; 14,2 mmol; 2 eq) trong 15 ml nước được nhỏ từ từ vào phản ứng ở 0 ^oC (khoảng 15 phút). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Thêm nước rồi chiết bằng EtOAc, lấy pha hữu cơ, làm khô với Na_2SO_4 loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm **3** sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

Chất **3** thu được từ phản ứng trên được cho vào bình cầu chứa 50 ml DMSO sau đó cho thêm 1,19 g $NaHCO_3$ (14,2 mmol) và MeI (0,88 ml; 14,2 mmol) vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được thêm nước, chiết với ete, lấy pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4, rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-nexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm **4** dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt (1,23 g, hiệu suất tổng hai phản ứng đạt 68 %).

(*S*)-5-Benzyl 1-methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentanedioate (5)

Phản ứng 1

Hỗn hợp phản ứng gồm hợp chất **4** (1,19 g; 4,73 mmol), 645 mg imidazole (9,47 mmol, 2eq) và DMAP (29 mg; 0,05 eq) được hòa tan trong 10 mL DMF, sau đó cho thêm 1,07 g chất TBSCl (7,10 mmol; 1,5 eq) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dừng phản ứng, thêm nước và chiết với ethyl acetate. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-hexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm **5** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,5 g, hiệu suất phản ứng đạt 93 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ (ppm): 0,05 (3H, s, $SiCH_3$); 0,08 (3H, s, $SiCH_3$); 0,89 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$); 2,01 (m, 1H, H-3a); 2,10 (m, 1H, H-3b); 2,48 (m, 2H, H-4a + H-4b); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 4,28 (dd, *J*=4,5; 7,5 Hz, 1H, H-2); 5,11 (s, 2H, CH_2-Ph); 7,30-7,38 (m, 5H).

Phản ứng 2:

Hỗn hợp phản ứng gồm hợp chất **4** (1,38 g; 5,486 mmol) và 747 mg imidazole (10,98 mmol, 2 eq) và DMAP (201 mg; 0,3 eq) vào trong bình phản ứng. Quấy cho tan chất ở nhiệt độ 40 ^oC trong 10 phút, sau đó cho thêm 827 mg chất TBSCl (5,49 mmol; 1eq) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dừng phản ứng, thêm nước và chiết với ethyl acetate. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-hexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm **5** dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,673 g, hiệu suất phản ứng đạt 90 %).

(*S*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-methoxy-5-oxopentanoic acid (6)

Cho chất **5** (1,15 g; 3,14 mmol) và Pd/C 10 % (80 mg) vào trong bình phản ứng chứa 20 mL methanol, sục khí hydro được ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc bỏ chất xúc tác, rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế

trên cột sắc kí silica gel với hệ dung môi n-hexan/EtOAc gradient thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng nhạt (780,5 mg, hiệu suất đạt 90 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ (ppm): 0,05 (3H, s, $SiCH_3$); 0,07 (3H, s, $SiCH_3$); 0,90 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$); 2,02 (m, 1H, H-3a); 2,09 (m, 1H, H-3b); 2,49 (m, 2H, H-4a + H-4b); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 4,29 (dd, *J*=5,0; 7,5 Hz, 1H, H-2).

(*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypentanoate (7)

Dung dịch phản ứng gồm hợp chất **6** (1,67 g; 6,05 mmol) trong THF khan được làm lạnh xuống 0 ^oC sau đó nhỏ từ từ 3 ml dung dịch $BH_3.SMe_2$ (30,25 mmol; 5 eq) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Sau khi kết thúc, phản ứng được thủy phân bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10 % trong 30 phút rồi chiết phân bố với ethyl acetate. Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 rồi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chất. Cặn chất được tinh chế trên cột silica gel với dung môi diclometan thu được sản phẩm dạng dầu màu vàng nhạt (1,109 g, hiệu suất đạt 70 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ (ppm): 0,06 (3H, s, $SiCH_3$); 0,09 (3H, s, $SiCH_3$); 0,91 (9H, s, $SiC(CH_3)_3$); 1,69 (m, 2H, H-4a + H4b); 1,83 (m, 2H, H-3a + H-3b); 3,66 (m, 2H, H-5a + H-5b); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,74 (s, 3H); 4,28 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, H-2).

(S)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy) pentanoate (8)

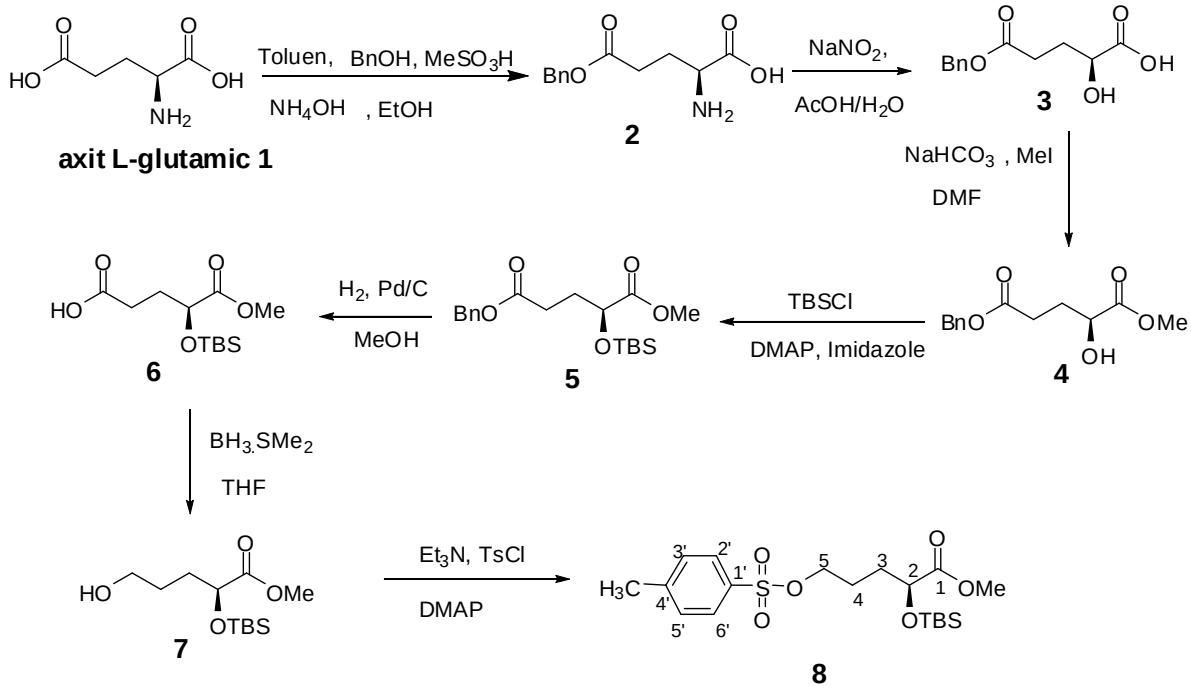
Dung dịch phản ứng gồm 200 mg hợp chất **7** (0,763 mmol) được cho vào bình cầu 25 ml sau đó cho thêm 0,6 ml Et_3N và 9,3 mg 4-DMAP (0,1 eq) vào rồi nhỏ từ từ dung dịch gồm 0,217 g TsCl (1,5 eq) trong 2 ml dichlomethane. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 36 giờ, quá trình phản ứng được theo dõi bằng sắc kí bản mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc hỗn hợp phản ứng được cho thêm nước cất sau đó chiết với dung môi CH_2Cl_2. Sản phẩm phản ứng được tinh chế bằng sắc kí cột với hệ dung môi n- hexan/ EtOAc tỉ lệ 2/1 thu được sản phẩm dạng dầu màu vàng nhạt (219 mg, hiệu suất đạt 69 %).

ESI-MS: *m/z* 353 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ (ppm): 0,01 (s, 3H, $SiCH_3$); 0,05 (s, 3H, $SiCH_3$); 0,91 (s, 9H, 3 x CH_3); 1,74 (m, 4H, CH_2-3 + CH_2-4); 2,44 (s, 3H, CH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 4,04 (m, 2H, CH_2-5); 4,16 (m, 1H, H-2); 7,34 (d, *J* =8,5 Hz, 2H, H-2' + H-6'); 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3' + H-5'); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDC1_3$) δ (ppm): -5,1 (CH_3-Si); -5,6 (CH_3-Si); 18,1 ($\underline{\mathbf{C}}(CH_3)_3$); 21,5 ($CH_3$), 24,6 ($CH_2$-4); 25,5 (3x CH_3); 30,9 (CH_2-3); 51,7 (OCH_3); 70,1 (CH_2-5); 71,2 (C-2); 127,7 (C-2' + C-6'); 129,7 (C-3' + C-5'); 132,9 (C-4'); 144,6 (C-6); 173,5 (C=O).

2. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Để tổng hợp ra hợp chất (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy) pentanoate (**8**), từ chất thương mại axit L-glutamic (**1**), chúng tôi thực hiện qua 7 phản ứng. Đầu tiên cho chất **1** tác dụng với benzyl alcohol với sự có mặt của axit methane sulfonic thu được axit L-benzyl glutamic (**2**) với hiệu suất là 61 %. Nhóm NH_2 của chất **2** được chuyển hóa thành nhóm OH bằng phản ứng với $NaNO_2$ trong hỗn hợp $AcOH/H_2O$ thu được chất **3**. Nhóm OH của axit cacboxylic của chất **3** được methyl hóa chọn lọc nhóm bằng MeI với sự có mặt của $NaHCO_3$ cho chất **4**, trong phản ứng này, chúng tôi thực hiện với 3 loại dung môi khác nhau là acetonitrile, DMSO, DMF, kết quả cho thấy khi sử dụng DMF cho kết quả tốt nhất với hiệu suất qua 2 phản ứng là 70,2 %. Bảo vệ nhóm ancol bậc 2 của chất **4** bằng TBSCl với sự có mặt của

imidazole trong dung môi DMF thu được hợp chất **5** với hiệu suất là 93%. Phản ứng tạo chất **5** cũng được chúng tôi thử nghiệm bằng cách không sử dụng dung môi DMF để cho dễ dàng hơn khi tinh chế và chúng tôi cũng thu được chất **5** với hiệu suất cao 90 %. Khử hóa loại nhóm benzyl hợp chất **5** bằng phản ứng hydro hoá với xúc tác Pd/C, MeOH cho chất **6** với hiệu suất là 90 %. Nhóm axit cacboxylic của chất **6** được khử hóa bằng $BH_3.SMe_2$ cho ancol **7** với hiệu suất là 70 %. Cho chất **7** tác dụng với TsCl với sự có mặt của Et_3N thu được chất **8** với hiệu suất là 69 % [6]**.**



Hình 1. Quy trình tổng hợp chất (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy) pentanoate (**8**) từ chất axit L-glutamic (**1**).

Hợp chất **8** thu được dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt. Phổ ^{13}C-NMR và DEPT của **8** cho tín hiệu của 19 nguyên tử cacbon tương ứng với 7 cacbon lai hóa sp^2 và 12 cacbon lai hóa sp^3 trong đó có 1 nhóm cacbonyl, 1 nhóm metoxy, 6 nhóm CH_3, 3 nhóm CH_2, 1 nhóm CH sp^3, 4 nhóm CH vòng thơm và 3 cacbon bậc bốn. Trên phổ ^{1}H-NMR, có tín hiệu của 4 proton vòng thơm ở δ_H 7,34 (d, J = 8,5 Hz, H-2' + H-6'); 7,78 (d, J = 8,5 Hz, H-3' + H-5') và tín hiệu của 1 nhóm metoxy ở δ_H 3,70 (s, 3H, OCH_3). Ở phía trường cao, thấy xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm metyl gắn với silane ở 0,01 (s, 3H, CH_3); 0,05 (s, 3H, CH_3). Ngoài ra còn có tín hiệu của 4 nhóm metyl, 3 nhóm metylen và 1 nhóm metin gắn với oxy trên phổ ^{1}H-NMR. Từ các dữ liệu phổ, chúng tôi xác định được chất **8** là (*S*)-Methyl 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(tosyloxy) pentanoate.

Như vậy từ chất thương mại axit L-glutamic (**1**), qua 7 phản ứng chúng tôi đã tổng hợp được hợp chất trung gian quan trọng **8** với hiệu suất tổng qua 7 phản ứng là 19 %. Các hợp chất thu được trong quá trình phản ứng được tinh chế và xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (xem chi tiết trong phần thực nghiệm).

Lời cảm ơn. Công trình này được thực hiện trong khuôn khổ Nghị định thư cấp Nhà nước với cộng hoà Pháp do Bộ KH&CN cấp kinh phí "Nghiên cứu ứng dụng các chất lỏng ion bất đối xứng để tổng hợp Febrifugine và các dẫn xuất. Khảo sát hoạt tính sinh học của chúng".

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jang C. S., Fu F. Y., Wang C. Y., Huang K. C., Lu G., and Chou T. C. - Ch'ang Shan, a Chinese Antimalarial Herb, Science, **103** (1946) 59.
2. Koepfli J. B., Mead J. F., Brockman Jr. J. A. - An ankaloid with high antimalarial activity from *Dichroa Febrifuga*, J. Am. Chem. Soc. **69** (1947) 1837.
3. Baker B. R., McEvoy F. J., Schaub R. E., Joseph J. P., Williams J. H. - An antimalarial alkaloid from hydrangea. XXI. Sythesis and structure of febrifugine and isofebrifugine, J. Org. Chem. **18** (1953) 178.
4. Burgess L. E., Gross E. K. M., Jurka J. - The preparation of α-substituted, β-hydroxy piperidines and pyrrolidines: The total synthesis of febrifugine, Tetrahedron Lett. **37** (1996) 3255.
5. Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R., Ishitani H. - Catalytic asymmetric synthesis of febrifugine and isofebrifugine, Tetrahedron Lett. **40** (1999) 2175.
6. Ru-Cheng Liu, Wei Huang, Jing-Yi Ma, Bang-Guo Wei, Guo-Qiang Lin - $BF_3{\cdot}Et_2O$ catalyzed diastereoselective nucleophilic reactions of 3-silyloxypiperidine *N*,*O*-acetal with silyl enol ether and application to the asymmetric synthesis of (+)-febrifugine, Tetrahedron Letters **50** (2009) 4046–4049.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF (S)-METHYL 2-(*TERT*-BUTYLDIMETHYLSILYLOXY)-5-HYDROXYPENTANOATE

Dao Phi Thi[1], Huong Doan Thi Mai[1], Van Cuong Pham[1], Van Hung Nguyen[1], Thuy Linh Nguyen[1], Nguyen Thanh Le[1], Thanh Giang Vo[2], Van Minh Chau[1]

[1]*Institute of Marine Biochemistry. VAST, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Ha Noi, Vietnam*

[2]*Université Paris 11, France*

[*]Email: *doanhuong7@yahoo.com*

(*S*)-Methyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(tosyloxy)pentanoate (**8**) is an intermediate substance in the synthesis of antimalarial Febrifugine and its analogs. This compound was synthesized from L-glutamic acid in 7 steps with an overall yield of 19 %. Their structures were established by MS and NMR spectroscopies.

Keywords: Febrifugine, (*S*)-Methyl 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(tosyloxy)pentanoate.