



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2012 00399

(22) Data de depozit: 07.06.2012

(41) Data publicării cererii:  
30.12.2013 BOPI nr. 12/2013

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,  
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• TĂNASE CONSTANTIN,  
ȘOS.ALEXANDRIA NR.11, BL.C 11, SC.E,  
ET.2, AP.69, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• COCU FLOREA, STR. MOLDOVIȚA  
NR. 14, BL. A7, AP. 40, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• MIRON TEODOR CĂPROIU,  
ALEEA BĂIUȚ NR.13, BL.A34, SC.A, AP.12,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• DRĂGHICI CONSTANTIN, BD.TIMIȘOARA  
NR.49, BL.CC6, SC.A, ET.2, AP.7,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **COMPUȘI CHEIE CLORESTERICI CICLOPENTANICI  
POLIFUNCȚIONALI ȘI  $\gamma$ -LACTONICI OXABICICLO  
[3.3.0]OCTANICI, OBȚINUȚI PRIN TRANSFORMĂRI  
STEREOSELECTIVE ALE UNOR INTERMEDIARI  
 $\delta$ -LACTONICI, ȘI PROCEDEE DE PREPARARE A ACESTORA**

(57) Rezumat:

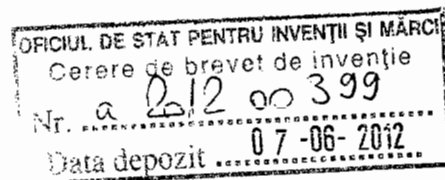
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor compuși  $\gamma$ -lactonici, utilizați ca intermediari în sinteze de compuși terapeutici. Procedeu conform invenției constă din alcooliza acidă a  $\delta$ -lactonalcoolilor la compuși cloroesterici, deprotejarea grupării de alcool secundar, cu o grupare eterică sau silil-eterică, la compușii cloroesterici protejați, la grupările alcool

primar sub formă de aril-ester sau alchil-ester, și hidroliza bazică a grupărilor esterice și închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic, rezultând compuși  $\gamma$ -lactonici Corey substituți selectiv sau nesubstituți.

Revendicări: 8

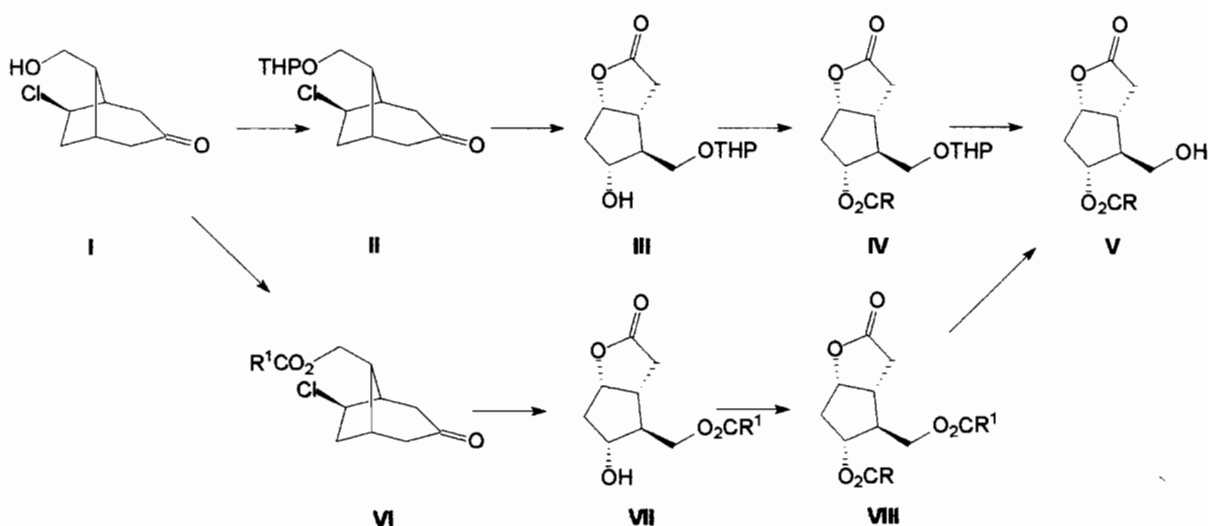


## DESCRIEREA INVENTIEI



**Se cunoaște că** transformarea grupe  $\delta$ -lactonice a compusului I în  $\gamma$ -lactona Corey V, protejată la grupa de alcool secundar cu o grupă aril-estică, a fost realizată prin două procedee:

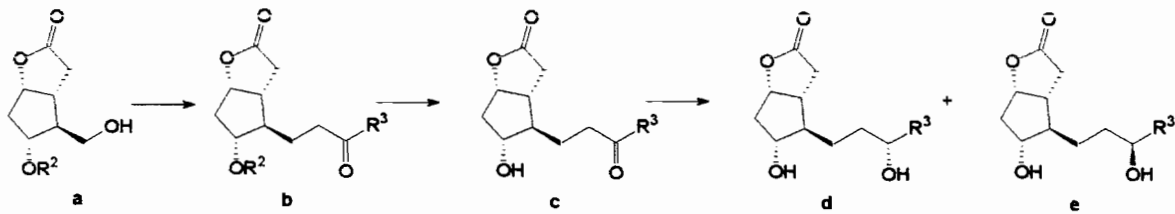
În primul, Corey et al. (US4122093) a protejată grupa de alcool primar a compusului 1 sub formă de THP eter (II) (4-metoxipirani sau trimetilsilil) și grupa  $\delta$ -lactonică a fost transformată în  $\gamma$ -lactona (III) prin reacție cu LiOH în mediu de THF și exces mare de  $H_2O_2$  30% (>10:1). Inversarea protejării la grupa de alcool secundar a fost realizată prin esterificare cu clorură de *p*-fenilbenzoil la compusul IV, urmată de deprotejarea grupe THP în metanol-HCl diluat (Schema 1), întreaga secvență fiind realizată în 4 etape.



Schema 1. Variante de transformare a  $\delta$ -lactonalcoolului I în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey V protejată la grupa de alcool secundar cu o grupă aril-estică

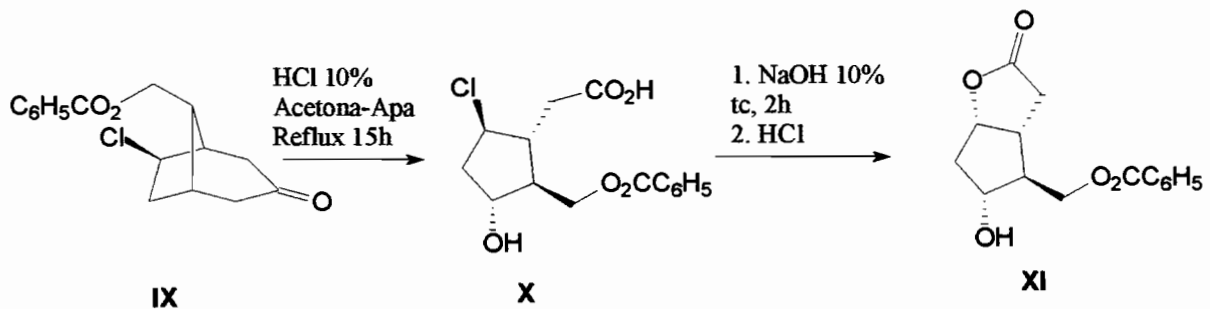
În al doilea procedeu, Vesely et al. (DE3242433A1) au utilizat, în aceeași reacție hidroxid de litiu, dar și hidroxid de sodiu, în mediu de THF și exces mare de  $H_2O_2$  30-40% (>10:1), iar în locul grupe eterice THP o grupă alchilester (compusul VI,  $R^1$  = rest alchil cu 1-3 atomi de carbon, Halogen = Cl, Br), obținând compusul  $\gamma$ -lactonic VII. Pentru a se obține  $\gamma$ -lactona Corey V, protejată sub formă de benzoat sau benzoat substituit cu o grupă metil, fenil sau nitro, compusul VII a fost acilat cu clorura de aril corespunzătoare, iar deprotejarea grupe alchilester a fost realizată selectiv în metanol sau etanol în cataliză acidă (acid mineral ca  $H_2SO_4$ , acid benzen- sau *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H). *In niciuna dintre aceste variante nu este obținut  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey protejată la grupa de alcool secundar sub formă eterică, ca de ex.: TBDMS, THP,  $\alpha$ -etoxi-etil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil, tritil, etc., grupe extrem de utile pentru a se putea realiza deprotejarea grupe eterice după grefarea catenei  $\omega$ -prostaglandinice, în vederea reducerii selective a enonei c la alcoolul d, ca de ex. în reducerea Yamamoto (Schema 2). (Deprotejarea unei grupe esterice din compuși b în mediul bazic este extrem de dificilă, datorită reacțiilor secundare ale cetonei  $\alpha,\beta$ -nesaturate, iar randamentul este scăzut).*





Schema 2. Grefarea catenei  $\omega$ -prostaglandinice și reducerea selectivă a grupeii cetonice  $\alpha,\beta$ -nesaturate la alcoolul cu configurația compusului "d".

Intr-o a treia variantă, Funfschilling et al. (DE 2704029) a obținut compusul XI din  $\delta$ -lactonalcoolul benzoilat IX prin hidroliză acidă în acetonă-apă (reflux 15h) urmată de lactonizare cu hidroxid de sodium, fără a fi dat randamentul reacției (Schema 3):

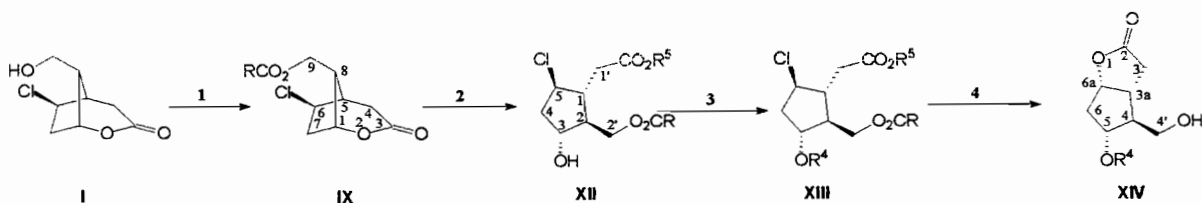


Schema 3. Transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului IX în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XI protejat la grupa de alcool primar cu o grupă aril-esterică, prin hidroliza acidă a grupeii  $\delta$ -lactonice

Din compusul XI, prin inversarea protejării, se poate obține și aceasta este singura variantă,  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey protejat cu o grupă eterică sau silil-eterică.

Invenția prezintă o nouă variantă de transformare a compușilor  $\delta$ -lactonici în compuși  $\gamma$ -lactonici, înlocuind hidroliza în mediu de acetonă-apă cu alcooliza la cloroesterii corespunzători, reacție ce decurge cu randament practic cantitativ, intermediarii cloroesterici sunt compuși utili pentru obținerea de analogi eicosanoidici sau în sinteza organică fină, ca intermediari în sinteza de compuși de interes terapeutic. Cloroesterii sunt apoi protejați cu o grupă eterică sau silil-eterică, iar hidroliza ulterioară a grupeii esterice concomitant cu închiderea ciclului lactonic conduce direct la  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey protejat la grupa de alcool secundar sub formă de eter sau silil-eter.

Invenția se referă la un procedeu nou (Procedeu 1), eficient, pentru transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului IX, substituit cu o grupă aril-esterică sau alchil-esterică, în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XIV, substituit la grupa de alcool secundar cu o grupă eterică sau silil-eterică; aceasta se realizează prin alcooliza acidă a compușilor IX la compușii cloroesterici XII, protejarea grupeii de alcool secundar a acestora cu o grupă eterică sau silil-eterică la compușii XIII, urmată de hidroliza bazică a grupelor esterice și închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic, conform Schemei 4,



Schema 4. Transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului IX în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XIV protejat la grupa de alcool secundar cu o grupă eterică sau silil-eterică

în care:

R este un radical fenil, 1-naftil, 2-naftil sau fenil substituit cu:

a)- un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupă nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil cu 1 la 3 atomi de carbon, fenil, în poziția *o*, *m* sau *p*,

b)- cu două sau trei grupe din cele menționate la punctul a).

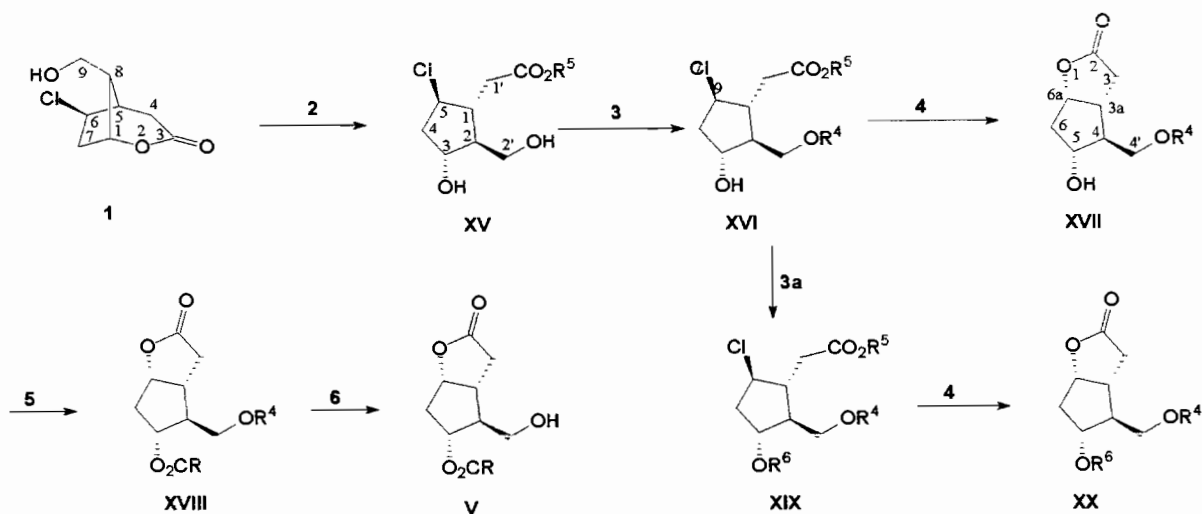
R este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lant liniar sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de ex. clor, fluor.

R<sup>4</sup> este o grupă eterică, ca de ex. tetrahidropirani, 4-metoxipirani, tetrahidrofurani,  $\alpha$ -etoxietil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil, etc., tritil, sau silil-eterică, ca de ex: *terț*-butil-dimetilsilil, *terț*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil, etc.,

R<sup>5</sup> este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lant liniar sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de ex. clor, fluor.

*Invenția se referă deasemenea la un procedeu alternativ (Procedeu 2) pentru obținerea  $\gamma$ -lactonalcoolului Corey protejat la grupa de alcool secundar cu o grupă aril-eterică sau alchil-eterică, V, pornind de la  $\delta$ -lactonalcoolul I, conform Schemei 5, care evită utilizarea excesului mare de perhidrol.*

Acesta constă în alcooliza directă a  $\delta$ -lactonalcoolului I la cloroesterul XV, protejarea selectivă a grupei de alcool primar cu o grupă eterică sau silil-eterică la cloroesterul XVI, hidroliza bazică a grupei alchil-esterice concomitent cu substituția nucleofilă SN2 a atomului de clor și închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic; se obține  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XVII, protejat la grupa de alcool primar cu o grupă eterică sau silil-eterică care este apoi transformat în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey V, protejat la grupa de alcool secundar sub formă de aril-ester sau alchil-ester, prin inversarea protejării prin procedee cunoscute în literatură (Schema 5), în care R și R<sup>4</sup> au semnificația de mai sus.



Schema 5. Transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului I în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XVII protejat la grupa de alcool secundar cu o grupă eterică sau silil-eterică și în intermediarul cloroesteric XIX

Deasemenea invenția se referă la obținerea intermediarilor noi cloroesterici XII, XIII, XV, XVI și XIX, și  $\gamma$ -lactonici XX din cloroesterii XIX, compuși valoroși pentru sinteza organică fină sau ca intermediari în sinteza de compuși de interes therapeutic.

Etaplele de sinteză cuprinse în cele două procedee, constau în:

1). Esterificarea grupei alcool a  $\delta$ -lactonalcoolului I la compusul IX se realizează prin reacții cunoscute de acilare cu o clorură sau anhidridă de aril sau alchil în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, etc., care poate fi utilizată și ca solvent, cu un cosolvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclorometan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahydrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*tert*-butileter, dimetoxietan, etc., la temperaturi cuprinse între  $0^{\circ}\text{C}$  și  $60\text{-}80^{\circ}\text{C}$ , de preferat cuprinse între  $0^{\circ}\text{C}$  și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/ $\delta$ -lactonalcool cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare energetică la un timp determinat prin CSS.

2. Alcooliza  $\delta$ -lactonalcoolului IX se realizează în alcoolul dorit,  $\text{R}^5\text{OH}$ , în care  $\text{R}^5$  are semnificația de mai sus, singur sau în prezența unui cosolvent inert, ca cei menționați la etapa precedentă, de preferat diclorometan, utilizat în cantități variabile, dar de preferat în raport apropiat de 1:1 față de alcool, în prezența unui catalizator acid, de preferat un catalizator sulfonic organic ca de ex. acid benzensulfonic, acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux, de preferat la temperatura camerei, sub agitare moderată la un timp determinat prin CSS. Alcooliza  $\delta$ -lactonalcoolului I la cloroesterul XV se realizează cantitativ, în alcoolul dorit,  $\text{R}^5\text{OH}$ , la reflux, câteva ore, conform monitorizării prin CSS.

După neutralizarea acidului, din reacție se obține cu randament practic cantitativ cloroesterul XII, cu  $\text{R} = \text{aryl}$  și cu randament ridicat de  $\sim 70\%$  pentru  $\text{R} = \text{alkyl}$ , ce este utilizat ca atare în reacția următoare.

3. Eterificarea grupei de alcool secundar a cloroesterului **XII** se realizează într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus, de preferat diclormetan, cu 3,4-dihidro-2H-piran, 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-piran, 2,3-dihidrofuran, vinil-alchil-eter, în care grupa alchil este un radical liniar cu 1 la 10 atomi de carbon, de preferință 2 la 4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3 la 10 atomi de carbon, de preferință 3 la 5 atomi de carbon, în prezența unui acid organic sulfonic ca de ex. acid benzensulfonic, acid p-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau carboxilic ca de ex. acid oxalic, trifluoracetic, tricloracetic, sau a unei sări a acestora cu o bază organică terțiară ca piridină, trietilamină, ca de ex. tosilatul de piridiniu, la temperaturi cuprinse între 0°C și 50°C, de preferință între 15 și 30°C.

Sililarea grupei de alcool secundar a cloroesterului **XII** se realizează într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus, de preferat diclormetan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, imidazol, cu un trialchil-, triaril- sau aril-alchil-halogenosilan (halogen: clor, brom), de preferat clorsilan, ca de ex.: *tert*-butil-dimetilclorsilan, *tert*-butil-difenilclorsilan, dimetil-texil-clorsilan, trietilclorsilan, trifenilclorsilan, tribenzilclorsilan, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C.

Eterificarea grupei de alcool secundar a cloroesterului **XII** cu o grupă tritil, sau tritil substituit la unul sau mai multe inele fenil, se realizează în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamina, cu sau fără un cosolvent inert, cu clorura de tritil corespunzătoare, fără sau de preferat cu DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60°C, de preferință între 0°C și 30°C.

Se obține cloroesterul **XIII**, protejat la grupa de alcool primar sub formă de aril-ester sau alchil-ester, iar la grupa de alcool secundar sub formă etică sau silil-etică.

Cloroesterul **XV** este protejat selectiv la grupa de alcool primar cu o grupă tritil sau tritil substituit la unul sau mai multe inele fenil sau cu o grupă silil-etică, ca de ex.: *tert*-butil-dimetilsilil, *tert*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trifenilsilil, tribenzilsilil, etc., în condițiile menționate mai sus, rezultând compusul **XVI**.

3a. Pentru obținerea de intermediari cloroesterici de tipul **XIX**, grupa de alcool secundar a compușilor **XVI** se poate proteja cu o grupă alchil- sau aril-estică, în condițiile prezentate la etapa 1, cu o grupă etică sau silil-etică, în condițiile prezentate la etapa 3 ( $R^6$  poate fi identic sau diferit de  $R^4$ , ca grupă etică sau silil-etică, sau  $R^6$  poate fi o grupă alchil- sau aril-estică). Cloroesterii **XII**, **XIII**, **XV**, **XVI**, **XIX** sunt intermediari valoroși pentru sinteza organică fină sau ca intermediari în sinteza de compuși de interes terapeutic.

4. Hidroliza grupelor esterice (alchilester și arilester) se realizează într-un solvent hidroxilic de tip alcool, de preferat alcool metilic, etilic, sau eter miscibil cu apa, ca de ex.: tetrahidrofuran, dioxan, în prezența sau absența unui cosolvent inert ca cei menționați mai sus, cu un hidroxid alcalin, de concentrație cuprinsă între 1M și 5M, de preferat între 1 și 2.5 M, un raport molar hidroxid/cloroester **XII** cuprins între 1.5:1 și 4:1, de preferat între 2:1 și 3:1, sub agitare energetică, pentru un timp determinat prin CSS. Amestecul de reacție este apoi neutralizat cu acid anorganic sau organic, de preferat acid clorhidric, solventul organic îndepărtat, faza apoasă extrasă pentru îndepărtarea componentelor neutre, acidulată la pH 3-4 și produsul extras cu un solvent adecvat, ca

de ex.: diclormetan, acetat de etil, etc. Se obține compusul **XIV**,  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey protejat la grupa de alcool secundar sub formă eterică sau silil-eterică.

Etapele 5 și 6 sunt efectuate conform procedeelelor descrise în literatură, ca de ex.:

5. Esterificarea cu o grupă aril-esterică, sau alchil-esterică (în care R este un radical liniar cu 1 la 10 atomi de carbon, de preferință 2 la 4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3 la 10 atomi de carbon, de preferință 3 la 5 atomi de carbon), în condițiile prezentate la etapa 1.

6. Deprotejarea grupei eterice sau silil-eterice se poate realiza într-o soluție apoasă a unui acid organic carboxilic, ca de ex.: acid acetic, oxalic, citric sau sulfonic, ca de ex. acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau într-o soluție apoasă a unui acid anorganic, ca de ex.: acid clorhidric, acid fluorhidric, acid percloric. Pentru îmbunătățirea solubilității se poate adăuga un solvent inert, miscibil cu apa, de tip alcool, ales între metanol, etanol, isopropanol, sau un eter, ales între tetrahidrofuran, dioxan, dimetoxietan, de preferință metanol sau tetrahidrofuran. În unele cazuri, deprotejarea se poate realiza numai în alcool, ca de ex. metanol. Grupele silil-eterice pot fi îndepărtate și în condiții mai blânde cu fluorură de tetrabutilamoniu sau amestec de clorură de tetrabutilamoniu și fluorură de potasiu, fluorură de cesiu, complex JF.piridină. Unele grupe eterice sau silileterice pot fi deprotejate selective cu catalizatori neutri, ca de ex. sulfat de cupru, în mediu de acetonă-apă [Z.P. Tan et all, Chin, Chem. Lett, 11(9), 2000, 753-6],  $ZrCl_4$  în acetonitril (G.V.M. Sharma et all, Lett. In Org. Chem, 2005, 2, 57-60), etc.

Compușii intermediari și produșii finali pot fi purificați prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel sau prin cristalizare, pentru compușii solizi.

Se dau în continuare exemple care să ilustreze invenția.

În exemplele de mai jos au fost utilizați compușii enantiomerici ai celor cu configurația naturală sau compușii racemici, dar este de la sine înțeles că invenția se referă atât la compușii racemici, cât și la ambii enantiomeri ai racemicului. Numerotarea atomilor în moleculă se schimbă în funcție de ordinal de prioritate al substituenților, dar pentru o ușoară comparație, în spectrele RMN se păstrează numerotarea din Schemele 4 și 5. Spectrele FT-IR au fost efectuate prin ATR, frecvențele sunt exprimate în număr de undă [ $cm^{-1}$ ], iar intensitatea benzilor prin w-slab, m-medi, s-intens, vs-foarte intens.

**Compușii esterici ai  $\delta$ -lactonei IX** au fost obținuți conform celor prezentate la etapa 1.

1. *Benzoic acid 6-chloro-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl ester*

100g (0.5246 M) *enantiomer-I* s-au dizolvat în 700 mL toluen și 150 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi sub agitare magnetică s-au picurat 73.1 mL (0.6295 moli) clorura de benzoil. Soluția s-a agitat apoi la temperatura camerei 24h monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1,  $R_{f\ in} = 0.52$ ,  $R_{f\ fin} = 0.73$ ; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f\ in} = 0.25$ ,  $R_{f\ fin} = 0.72$ ). Amestecul de reacție s-a turnat pe gheață pisată, s-au separat fazele, faza

organică s-a spălat cu 1 L sol. sai.  $\text{NaHCO}_3$ , s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrat și concentrat ia sec. (Apele au fost extrase cu 2x400 mL toluen). Produsul brut a fost cristalizat din toluen-hexan, apoi din acetat de etil-hexan, rezultând 137.45 g (88.9%) produs cristalizat, cu p.t. = 93.4-95.8°C,  $[\alpha]_D = +54.39$ (1% in MeOH), IR: 1732s, 1715vs, 1467w, 1352m, 1323m, 1312w, 1285s, 1273s, 1233m, 1191w, 1169s, 1122s, 1070w, 1040m, 1024m, 975w, 953w, 939w, 706s,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 8.06(dd, 2H, H-o, 1.4, 7.7); 7.61(dt, 1H, H-p, 1.4, 7.7); 7.48(m, 2H, H-m); 4.97(dd, 1H, H-1, 2.2, 4.7); 4.61(dd, 1H, H-9, 9.9, 11.8); 4.53(dd, 1H, H-9, 6.0, 11.8); 4.33(dd, 1H, H-6, 4.4, 8.0); 3.07(ddd, 1H, H-7, 1.7, 8.0, 16.6); 2.93(dd, 1H, H-4, 5.2, 18.4); 2.81-2.78(m, 2H, H-5, H-8); 2.74(dd, 1H, H-4, 1.9, 18.4); 2.60(dt, 1H, H-7, 4.4, 16.6),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 167.89(C-3); 166.30(COO); 133.52(C-p); 129.75(C-o); 129.57(C-q); 128.64(C-m); 82.09(C-1); 62.87(C-9); 59.26(C-6); 47.76(C-8 sau C-5); 45.21(C-5 sau C-8); 44.27(C-7); 40.55(C-4),

## 2. 4-Nitro-benzoic acid 6-chloro-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl ester

19.05g (0.1M) *enantiomer-I*, dizolvate în 250 mL toluen și 150 mL piridină, au fost tratate cu 23.5 g clorura de *p*-nitrobenzoil, în condițiile reacției de mai sus, în prezența a 0.3g DMAP (CSS acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.25$ ,  $R_{f \text{ fin}} = 0.62$ ); pentru fluidizarea masei s-au adăugat 100 mL THF. S-a filtrat precipitatul format, acesta a fost dizolvat în 500 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , soluția rezultată s-a spălat cu 250 mL  $\text{NaHCO}_3$ , 250 mL saramură, uscată ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrată, concentrată pînă începe să cristalizeze, s-a adăugat puțin hexan și s-a lasat să cristalizeze la t.c. S-a filtrat, rezultînd 19.15g produs pur, p.t. = 176.5-177.3°C,  $[\alpha]_D = +49.04^\circ$ (1% in THF), IR: 1720vs, 1604w, 1525s, 1470w, 1436w, 1407w, 1357m, 1321m, 1275s, 1202m, 1166m, 1122m, 1106m, 1032m, 1010w, 994w, 972w, 941w, 910w846w, 716m,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 8.32(d, 2H, H-3', 9.0); 8.23(d, 2H, H-2', 9.0); 4.97(m, 1H, H-1); 4.67(dd, 1H, H-9, 10.0, 11.9); 4.60(dd, 1H, H-9, 6.0, 11.9); 4.36(dd, 1H, H-6, 4.0, 8.0); 3.09(dd, 1H, H-7, 8.0, 16.8); 2.94(dd, 1H, H-4, 5.5, 18.6); 2.82-2.79(m, 2H, H-5, H-8); 2.77(d, 1H, H-4, 18.6); 2.60(dt, 1H, H-7, 4.3, 16.8),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 167.47(C-3); 164.37(COO); 150.80(C-4'); 134.81(C-1'); 130.83(C-2'); 123.71(C-3'); 81.72(C-1); 63.58(C-9); 59.10(C-6); 47.58(C-5 sau C-8); 45.21(C-8 sau C-5); 44.22(C-7); 40.38(C-4),

Prin prelucrarea filtratului ca la benzoat și cristalizare, au mai rezultat 12.89 g produs pur, rand. total 94.5%.

## 3. Acetic acid 6-chloro-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl ester



3.8g (20mM) ( $\pm$ )-**I**, dizolvate în 30 mL piridină și 50 mL toluene, au fost acetilate în condițiile prezentate la punctul 2, cu 2.9 mL anhidridă acetică (CSS acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f\text{ in}} = 0.25$ ,  $R_{f\text{ fin}} = 0.60$ ). Prin prelucrarea masei de reacție și cristalizare din acetat de etil-hexan, s-au obținut 3.6 g produs cristalizat, cu IR: 1722vs, 1364m, 1245s, 1192m, 1167s, 1116m, 1028s, 991w, 967w, 942w, 927w, 889w, 4.87(dd(1H, H-1, 2.5, 5.2); 4.38-4.11(m, 3H, 2H-9, H-6); 3.02(ddd, 1H, H-7, 1.6, 8.0, 16.8); 2.88(dd, 1H, H-4, 5.8, 19.0); 2.71(dd, 1H, H-4, 1.9, 19.0); 2.71(m, 1H, H-5); 2.60(br t, 1H, H-8, 7.7); 2.50(dt, 1H, H-7, 4.4, 16.8),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 170.72( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 167.85(C-3); 81.97(C-1); 62.39(C-9); 59.19(C-6); 47.59(C-8 sau C-5); 45.09(C-5 sau C-8); 44.18(C-7); 40.47(C-4); 20.84( $\text{CH}_3\text{CO}$ ),

### Sinteza cloroesterilor ciclopentanici

#### Exemplul 1. (5-Chloro-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

La 106.75 g(0.56M) *enantiomer-I* s-au adăugat 450 mL metanol tehnic și 7.5 g rășină schimbătoare de ioni Amberlit IRC-50Wx2, forma H și s-a refluxat ușor până la dispariția spotului de compus inițial la CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1,  $R_{f\text{ in}} = 0.52$ ,  $R_{f\text{ fin}} = 0.42$ ). S-a filtrat schimbătorul de ioni, s-a spălat pe filtru cu 2x50 mL metanol th., s-au adăugat 2 mL piridină, metanolul s-a distilat sub vid, s-a reluat cu 500 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , soluția s-a spălat cu 100 mL sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$ , s-a uscat și s-a concentrat la sec, rezultând 125.7 g produs (randament practic cantitativ). 1g produs a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel, rezultând 0.96g produs pur *ent-XV*( $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ ), sub forma de ulei, cu  $[\alpha]_{\text{D}} = +45.50^\circ$ (c=1% in THF), cu  $[\alpha]_{\text{D}} = +44.63^\circ$ (c=1% in MeOH),  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 4.29(dt, 1H, H-3, 5.0, 6.6); 4.13(q, 1H, H-5, 8.0); 3.77(dd, 1H, H-2', 4.9, 11.0); 3.71(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.63(dd, 1H, H-2', 6.6, 11.0); 2.76(dd, 1H, H-1', 4.4, 16.5); 2.49(dd, 1H, H-1', 8.0, 16.5); 2.27(dd, 1H, H-4, 5.0, 13.7); 2.21(m, 1H, H-1); 2.17(ddd, 1H, H-4, 6.6, 8.0, 13.7); 1.76(m, 1H, H-2, 6.6),  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 173.59(COO), 73.34(C-3); 63.24(C-2'); 60.82(C-5); 52.01(C-2); 52.14( $\text{CH}_3$ ); 46.48(C-1); 43.95(C-4); 36.20(C-1').

#### Exemplul 2. (5-Chloro-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

572 mg (3mM) *enantiomer-I* s-au dizolvat în 20 mL metanol, s-au adăugat 30 mg TsOH și s-a refluxat peste noapte. S-au adăugat 200 mg  $\text{NaHCO}_3$ , s-a agitat 10 min., s-a distilat metanolul sub vid, s-a reluat reziduiul cu diclormetan (30 mL), s-a filtrat și s-a concentrat la sec, rezultând 670 mg produs (rand. cantitativ).

Exemplul 3. (5-Chloro-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-cyclopentyl)-acetic acid ethyl ester

1.91g (10 mM) *enantiomer-I* s-au transformat în esterul etilic *ent-XV* ( $R^5 = C_2H_5$ ), în condițiile de reacție prezentate în exemplul 2 (20 mL etanol, 60 mg TsOH), rezultând, după purificarea cromatografică (ca în ex. 1), 1.965g (83.02%) produs pur sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +45.58^\circ$  (c=1% în THF), IR: 3386(br-s, 2980m, 2935m, 1710vs, 1467w, 1443w, 1374m, 1328m, 1281m, 1231m, 1182s, 1155s, 1029s,  $^1H$ -RMN-400MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 4.28(dt, 1H, H-3, 4.9, -7.0); 4.16(q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.2); 4.13(q, 1H, H-5, 8.0); 3.75(dd, 1H, H-2', 4.9, 11.1); 3.60(dd, 1H, H-2', 6.6, 11.1); 3.07(s, 2H, OH); 2.72(dd, 1H, H-1', 4.7, 16.4); 2.47(dd, 1H, H-1', 8.0, 16.4); 2.25(ddd, 1H, H-4, 4.9, 7.6, 13.9); 2.19(m, 1H, H-1); 2.15(dd, 1H, H-4, 8.0, 13.9); 1.74(m, 1H, H-2); 1.28(t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.2),  $^{13}C$ -RMN-100MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 173.09(COO); 73.04(C-3); 62.98(C-2'); 61.06(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 60.76(C-5); 54.95(C-2); 46.36(C-1); 43.79(C-4); 36.43(C-1'); 14.15(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

Exemplul 4. Benzoic acid 3-chloro-5-hydroxy-2-methoxycarbonylmethyl-cyclopentylmethyl ester

136.45g (0.46295 moli) *enantiomer-IX* ( $R = C_6H_5$ ) s-au dizolvat în 580 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 580 mL metanol th., s-au adăugat 2.8g TsOH și s-a agitat la t.c. 2 zile, monitorizând reacția prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1;  $R_{f\ in} = 0.72$ ,  $R_{f\ fin} = 0.62$ , eluat de 2 ori:  $R_{f\ in} = 0.80$ ,  $R_{f\ fin} = 0.72$ ). S-a neutralizat cu 4 g NaHCO<sub>3</sub> solid, s-a concentrat la sec sub vid, concentratul s-a dizolvat în 600 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, soluția rezultată s-a spălat cu sol. sat. NaHCO<sub>3</sub> (2x200mL), saramură (100mL), s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), filtrat și concentrat la sec. (Apele au fost extrase cu 2x200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Au rezultat 151.5 g produs brut uleios, *ent-XII* ( $R = C_6H_5$ ,  $R^5 = CH_3$ ) (randament practic cantitativ) din care 1 g a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2). Au rezultat 0.994g produs pur, *ent-XII* ( $R = C_6H_5$ ), sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +24.16^\circ$  (c=1% în THF), IR: 3464brm, 2953m, 1716vs, 1473m, 1442m, 1439m, 1379w, 1315w, 1269vs, 1197m, 1176m, 1113s, 1069m, 1026m, 710s,  $^1H$ -RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.04(dd, 2H, H-o, 1.4, 7.4); 7.59(tt, 1H, H-p, 1.4, 7.4); 7.46(t, 2H, H-m, 7.4); 4.49(dd, 1H, H-2', 5.2, 11.3); 4.33(dd, 1H, H-2', 6.0, 11.3); 4.31-4.24(m, 2H, H-3,5); 3.69(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.72(dd, 1H, H-1', 5.8, 16.2); 2.65(dd, 1H, H-1', 6.3, 16.2); 2.39-2.10(m, 4H, 2H-4, H-1, H-2),  $^{13}C$ -RMN-75MHz(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 172.52(COO), 166.71(PhCO); 133.39(C-p); 129.90(C-q); 129.75(C-o); 128.65(C-m); 73.32(C-3); 65.03(C-2'); 60.37(C-5); 52.01(C-2); 51.90(CH<sub>3</sub>); 47.44(C-1); 44.38(C-4); 35.87(C-1').



Exemplul 5. *4-Nitro-benzoic acid 3-chloro-5-hydroxy-2-methoxycarbonylmethyl-cyclopentylmethyl ester*

7.30g (21.49 mM) *enantiomer-IX* ( $R = C_6H_4NO_2-p$ ) au fost transformate în cloroesterul *ent-XII* ( $R = C_6H_4NO_2-p$ ), în condițiile prezentate în exemplul 4 [56 mL  $CH_2Cl_2$ , 56 mL metanol th., 0.13g TsOH, t.c., 2 zile, CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1;  $R_{f\ in} = 0.62$ ,  $R_{f\ fin} = 0.54$ )], rezultând 7.70 g produs (randament practic cantitativ) sub formă de lichid uleios, cu  $[\alpha]_D = +21.15^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 2953w, 1721vs, 1607w, 1526s, 1439w, 1347m, 1320w, 1269vs, 1197m, 1172m, 1119m, 1101s, 1013m, 873m, 845m, 717s,  $^1H$ -RMN-400MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.29(d, 2H, H-*m*, 8.8); 8.21(d, 2H, H-*o*, 8.8); 4.54(dd, 1H, H-2', 5.1, 11.3); 4.41(dd, 1H, H-2', 6.0, 11.3); 4.34(dt, 1H, H-3, 4.7, 6.0); 4.26(q, 1H, H-5, 7.4); 3.69(s, 3H,  $CH_3$ ); 2.73(dd, 1H, H-1', 5.7, 16.0); 2.64(dd, 1H, H-1', 6.8, 16.0); 2.55(b s, 1H, OH); 2.38-2.29(m, 2H, H-1, H-4); 2.25-2.14(m, 2H, H-4, H-2),  $^{13}C$ -RMN( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.38(COO), 164.72(PhCO); 150.65(C-*p*); 135.21(C-*q*); 130.77(C-*o*); 123.67(C-*m*); 73.04(C-3); 65.04(C-2'); 60.39(C-5); 51.84( $CH_3$ ); 51.65(C-2); 47.30(C-1); 44.28(C-4); 36.18(C-1').

Exemplul 6. (2-Acetoxymethyl-5-chloro-3-hydroxy-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

465 mg (2mM) ( $\pm$ )-*IX* ( $R = CH_3$ ) au fost transformate în cloroesterul ( $\pm$ )-*XII* ( $R = R^5 = CH_3$ ) în condițiile prezentate în exemplul 4 [10 mL  $CH_2Cl_2$ , 10 mL metanol th., 5 mg TsOH, t.c., 2 zile, CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1;  $R_{f\ in} = 0.55$ ,  $R_{f\ fin} = 0.44$ )], produsul brut purificat pe o coloana de silicagel (eluent: acetat de etil-hexan, 1:2), rezultând 364 mg produs pur (68.6%), sub formă de lichid uleios, cu IR: 3459m, 2954m, 1729vs, 1439m, 1366m, 1229s, 1175ms, 1035ms,  $^1H$ -RMN-400MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 4.23-4.15(m, 2H, H-); 4.11(dd, 1H, H-2', 6.3, 11.3); 3.70( $CH_3O$ ); 2.66(dd, 1H, H-1', 5.9, 16.0); 2.58(dd, 1H, H-1', 6.4, 16.0); 2.27-2.09(m, 3H, H-1, 2H-4); 2.08( $CH_3CO$ ); 1.98(m, 1H, H-2),  $^{13}C$ -RMN( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.35; 171.09(2COO); 72.86(C-3); 64.56(C-2'); 60.29(C-5); 51.78( $CH_2$ ,  $CH_3$ ); 51.50(C-2); 47.28(C-1); 44.02(C-4); 35.88(C-1'); 20.81( $CH_3CO$ ).

Exemplul 7. [2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5-chloro-3-hydroxy-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester

0.494 M Cloroester *ent-XV* ( $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 600 mL  $CH_2Cl_2$ , s-au adăugat 43.8 g (0.644M) imidazol, soluția s-a răcit pe baie de gheață și apă, apoi s-a picurat o soluție de 82.1 g (0.545M) clorură de *t*-butildimetilsilil în 150 mL  $CH_2Cl_2$  în decurs de 2h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f\ in} = 0.13$ ,  $R_{f\ fin} = 0.65$ ). S-a filtrat

clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe filtru cu 2x200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtratul s-a turnat sub agitare energetică peste 500 mL soluție saturată NaHCO<sub>3</sub> la care s-au mai adăugat 30g bicarbonat de sodium solid, s-a agitat 15 min, s-au separate fazele, faza organică s-a spălat cu 300 mL soluție saturată NaHCO<sub>3</sub>, s-a uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), filtrat și concentrat la sec. Au rezultat 183.2 g produs brut, care conține ~ 5% produs bis-protejat *ent*-XIX(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = R<sup>4</sup> = TBDMS). O porție de 1.55 g s-a purificat pe o coloană de silicagel (eluent hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 1.187g produs pur *ent*-XVI(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = TBDMS), sub formă de lichid uleios, cu [α]<sub>D</sub> = +22.26°(c=1% in THF), IR: 3435brm, 2955s, 2932s, 2889m, 2859s, 1740s, 1473m, 1440m, 1414w, 1390w, 1363w, 1333w, 1299w, 1254s, 1180m, 1156m, 1085s, 1008w, 982m, 835vs, 815m, 777s, 669w, <sup>1</sup>H-RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 4.24(dt, 1H, H-3, 4.7, 6.6); 4.21(q, 1H, H-5, 7.8); 3.75(dd, 1H, H-2', 5.0, 9.9); 3.67(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.58(dd, 1H, H-2', 7.7, 9.9); 2.61(dd, 1H, H-1', 6.0, 15.7); 2.53(dd, 1H, H-1', 6.3, 15.7); 2.40(br s, 1H, OH); 2.24(ddd, 1H, H-4, 4.7, 7.4, 13.7); 2.14(m, 1H, H-1, 6.0); 2.13(ddd, 1H, H-4, 6.6, 7.8, 13.7); 1.82(m, 1H, H-2); 0.89(s, 9H, CH<sub>3</sub>C); 0.07; 0.06(2s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 172.68(COO), 74.68(C-3); 64.90(C-2'); 60.98(C-5); 54.50(C-2); 51.84(CH<sub>3</sub>); 47.03(C-1); 44.03(C-4); 36.23(C-1'); 25.99(CH<sub>3</sub>C); 18.33(CCH<sub>3</sub>); -5.39(2CH<sub>3</sub>Si).

Exemplul 8. [2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-chloro-3-hydroxy-cyclopentyl]-acetic acid ethyl ester

1.35g(5.7 mM) Cloroester *ent*-XV(R<sup>5</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) au fost sililate în condițiile prezentate la exemplul 7, în 10 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> cu 504 mg imidazol și 1.095 g (7.26 mM) clorură de *t*-butildimetilsilil în 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [CSS: (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.13, R<sub>f fin</sub> = 0.69)]. Au rezultat 1.7922g produs pur uleios (89.6%), cu [α]<sub>D</sub> = +22.98°(c=1% in THF), IR: 3407b m, 2954s, 2931vs, 2889m, 2858s, 1733s, 1715s, 1469m, 1443w, 1378m, 1329m, 1253m, 1183m, 1154m, 1084s, 1034m, 982w, 833vs, 775s, <sup>1</sup>H-RMN-300MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 4.24(dt, 1H, H-3, 4.7, 6.6); 4.19(m, 1H, H-5); 4.16(q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.1); 3.76(dd, 1H, H-2', 5.2, 9.9); 3.59(dd, 1H, H-2', 7.4, 9.9); 2.59(dd, 1H, H-1', 6.0, 15.7); 2.51(dd, 1H, H-1', 6.3, 15.7); 2.23(ddd, 1H, H-4, 4.7, 7.4, 13.7); 2.17(m, 1H, H-1, 6.0); 2.14(ddd, 1H, H-4, 6.6, 7.7, 13.7); 1.82(m, 1H, H-2); 1.27(t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7.1); 0.89(s, 9H, CH<sub>3</sub>C); 0.07; 0.06(2s, 6H, CH<sub>3</sub>Si); <sup>13</sup>C-RMN(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 172.24(COO), 74.62(C-3); 64.91(C-2'); 60.97(C-5); 60.77(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54.40(C-2); 60.77(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 46.97(C-1); 43.95(C-4); 36.48(C-1'); 25.94(CH<sub>3</sub>C); 18.26(CCH<sub>3</sub>); 14.27(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); -5.47(2CH<sub>3</sub>Si).

Exemplul 9. (5-Chloro-3-hydroxy-2-trityloxymethyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

50 mM Cloroester *ent*-XV(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>), s-au dizolvat în 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 20 mL piridină, apoi s-au adăugat în porții 16.14g (55 mM) clorură de tritil 95% în decurs de 1 h. S-a agitat peste noapte la

t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:2:0.1,  $R_{f \text{ bis-Tr}} = 0.53$ ,  $R_{f \text{ mono-Tr}} = 0.26$ ). În reacție s-a format și puțin produs bis-tritilat, **ent-XIX** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^6 = R^4 = \text{Tr}$ ). Amestecul de reacție a fost turnat peste 300 mL sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$  și 100g gheață, s-a agitat 1h, s-au separat fazele, faza organică s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), s-a concentrat la sec, s-a coevaporat cu toluen, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 2.30 g (6.50%) produs bis-tritilat, sub formă de ulei, **ent-XIX** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^6 = R^4 = \text{Tr}$ ), cu  $[\alpha]_D = +21.67^\circ$  ( $c=1\%$  în THF),  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.42-7.24(m, 30H, H-aromatic); 4.22-4.15(m, 2H, H-3-5); 3.59(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.30(dd, 1H, H-2', 5.2, 9.3), 3.13(dd, 1H, H-2', 7.7, 9.3); 2.50(dd, 2H, H-1', 1.6, 6.3); 2.23(dd, 1H, H-4, 4.7, 13.7); 2.15(m, 1H, H-1); 2.09(dd, 1H, H-4, 6.6, 13.7); 1.88(m, 1H, H-2, 5.2),  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.52(COO), 143.84(Cq), 128.74(C-m); 128.06(C-o); 127.31(C-p); 87.25(C-tritil); 74.47(C-3); 65.15(C-2'); 60.68(C-5); 52.74(C-2); 51.81( $\text{CH}_3$ ); 47.50(C-1); 43.96(C-4); 36.05(C-1')

și 19.78 g (85.01%) produs mono-tritilat **ent-XVI** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = \text{Tr}$ ), cu  $[\alpha]_D = +14.63^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3452 b-w, 3087m, 3059m, 3027m, 2952s, 2925s, 2868m, 1736vs, 1490m, 1445s, 1377w, 1221m, 1178m, 1154m, 1070s, 1032m, 1000m, 899w, 764m, 746m, 699vs, 631m,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.50(dd, 6H, H-o, 1.4, 7.2); 7.31(dt, 6H, H-m, 1.4, 7.2); 7.25(m, 3H, H-p); 4.21-4.15(m, 2H, H-3-5); 3.59(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.30(dd, 1H, H-2', 5.1, 9.3); 3.13(dd, 1H, H-2', 7.8, 9.3); 2.49(dd, 2H, H-1', 2.3, 6.0) 2.43(s, 1H, OH); 2.22(ddd, 1H, H-4, 4.7, 7.4, 13.9); 2.15(m, 1H, H-1); 2.10(dd, 1H, H-4, 7.0, 13.9); 1.88(m, 1H, H-2),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.38(COO), 143.71(Cq), 128.60(C-m); 127.93(C-o); 127.18(C-p); 87.12(C-tritil); 74.34(C-3); 65.02(C-2'); 60.54(C-5); 52.61(C-2); 51.69( $\text{CH}_3$ ); 47.37(C-1); 43.82(C-4); 35.91(C-1'),

Exemplul 10. (5-Chloro-3-trityloxy-2-trityloxymethyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

2.23g (10 mM) Cloroester **ent-XV** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ) au fost tritilate în condițiile prezentate în exemplul 9 cu 5.58g (20 mM) clorură de tritil și 0.3g DMAP; după purificarea cromatografică, au rezultat 5.89 g (83.3%) produs bis-tritilat **ent-XIX** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^6 = R^4 = \text{Tr}$ ).

Exemplul 11. Benzoic acid 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-chloro-2-methoxy-carbonylmethyl-cyclopentylmethyl ester

150.5 g (0.46055M) **ent-XII** ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^5 = \text{CH}_3$ ) s-au dizolvat în 680 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s-au adăugat 43.9g (0.6448M) imidazol, apoi s-a picurat la t.c. o soluție de 84.36 g (0.56 M) clorură de *t*-butildimetil silil în 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  în 50 min. (vasele au fost spălate apoi cu 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). S-a continuat agitarea peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid

acetic, 5:4:0.1,  $R_{f\text{ in}} = 0.62$ ,  $R_{f\text{ fin}} = 0.85$ ). S-a filtrat clorhidratul de imidazol rezultat in reactie, s-a spalat pe filtru cu 2x200 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , solutiile diclormetanice reunite s-au spalat cu 500 mL sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$ , s-au uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec. (Apele au fost extrase cu 500 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Au rezultat 212.1 g produs brut uleios, cu randament practic cantitativ); 1.1 g produs brut au fost purificate prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 1.048g produs pur, **ent-XIII** ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^4 = \text{TBDMS}$ ,  $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ ) sub forma de ulei, cu  $[\alpha]_{\text{D}} = +30.49^\circ$  ( $c=1\%$  in THF), IR: 2953s, 2931s, 2895m, 2857m, 1721vs, 1467w, 1451w, 1438w, 1375w, 1315w, 1269vs, 1175m, 1097s, 1069m, 1026m, 833s, 776s, 710s,  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 8.04(dd, 2H, H-o, 1.4, 7.4); 7.56(tt, 1H, H-p, 1.4, 7.4); 7.45(t, 2H, H-m, 7.4); 4.40(dd, 1H, H-2', 5.0, 11.5); 4.33(dd, 1H, H-2', 5.8, 11.5); 4.27(dt, 1H, H-3, 4.1, 6.0); 4.20(q, 1H, H-5, 7.7); 3.66(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.71(dd, 1H, H-1', 5.8, 15.4); 2.57(dd, 1H, H-1', 7.4, 15.4); 2.35(ddd, 1H, H-1, 5.8, 7.7, 8.0); 2.22(ddd, 1H, H-4, 4.1, 7.1, 13.7); 2.12(ddd, 1H, H-4, 6.0, 8.0, 13.7); 2.06(dt, 1H, H-2, 5.0, 8.0),  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.31(COO), 166.57(PhCO); 133.23(C-p); 130.09(C-q); 129.75(C-o); 128.57(C-m); 73.24(C-3); 64.56(C-2'); 61.03(C-5); 52.76(C-2); 51.85( $\text{CH}_3$ ); 47.04(C-1); 44.81(C-4); 37.23(C-1'); 25.85( $\text{CH}_3\text{C}$ ); 18.00( $\text{CCH}_3$ ); -4.59, -4.75( $2\text{CH}_3\text{Si}$ ).

Exemplul 12. Benzoic acid 3-chloro-2-methoxycarbonylmethyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-cyclopentylmethyl ester

48.75 mmoli **ent-XII** ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ ) s-au dizolvat în 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s-au adăugat 50 mg TsOH, apoi s-au picurat 5.5 mL (5.07 g; 60.28 mmoli) DHP în decurs de 30 min. S-a continuat agitarea peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f\text{ in}} = 0.40$ ,  $R_{f\text{ fin}} = 0.59$ ). S-a spalat amestecul de reacție cu 2x100 mL sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$ , s-au uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec rezultând 21.9 g produs brut, sub forma de ulei, din care s-au oprit 0.52 g pentru purificare cromatografica și analiza produsului pur, iar restul a fost utilizat ca atare la reacția următoare. Produsul pur a avut:  $[\alpha]_{\text{D}} = \text{ }^\circ$  ( $c=1\%$  in THF), IR: 2947m, 1718vs, 1451w, 1439w, 1380w, 1351w, 1314w, 1269s, 1200w, 1177w, 1156w, 1114m, 1071m, 1022m, 969w, 710m,  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 8.05(d, 2H, H-o, 7.4); 7.57(tt, 1H, H-p, 1.4, 7.4); 7.45 (t, 2H, H-m, 7.4); 4.62(m, 1H, H-1'"); 4.49(dd, 0.5H, H-2', 5.1, 11.3); 4.46(dd, 0.5H, H-2', 5.1, 11.3); 4.38(dd, 0.5H, H-2', 4.3, 11.1); 4.30(m, 1H, 0.5H-2', 0.5H-3); 4.25-4.13(m, 1.5H, H-5, 0.5H-3); 3.84(m, 1H, H-5'"); 3.67; 3.66(2s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.44(m, 1H, H-5'"); 2.73(dt, 1H, H-1', 5.3, 15.4); 2.57(ddd, 1H, H-1', 7.2, 13.9, 15.4); 2.48-2.06(m, 4H, H-1, H-2, 2H-4); 1.83-1.63(m, 2H, H-4'"; H-2'"); 1.56-1.44(m, 4H, 2H-3'"; H-2'"; H-4'";  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.14; 172.09(COO), 166.42; 166.37(PhCO); 133.12; 133.04(C-p); 130.05; 129.95(C-q); 129.61(C-o);

128.45; 128.41(C-m); 98.80; 97.03(C-1''); 76.36; 76.01(C-3); 65.06; 64.83(C-2''); 63.05; 62.32(C-5''); 61.05; 60.77(C-5); 51.75; 51.71(CH<sub>3</sub>); 50.06; 49.85(C-2); 47.01(C-1); 42.86; 41.20(C-4); 36.86; 36.49(C-1'); 30.95; 30.81(C-4''); 25.33(C-3''); 19.85; 19.35(C-2'').

Exemplul 13. 4-Nitro-benzoic acid 3-chloro-2-methoxycarbonylmethyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-cyclopentylmethyl ester

1.07 g (3mM) Cloroester *ent*-XII(R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*), s-au transformat în THP-derivatul *ent*-XIII(R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*, R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = THP), ca în exemplul 12 [20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 mg TsOH, 0.3 mL DHP, agitat peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.55, R<sub>f fin</sub> = 0.80)]. Produsul brut de reacție a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 2:1), rezultând 1.26 g (95.4%) produs pur sub forma de ulei, [α]<sub>D</sub> = +18.10°(c=1% in THF), IR: 2947m, 1725vs, 1607w, 1527s, 1439w, 1347m, 1320w, 1270vs, 1199w, 1178w, 1156w, 1117m, 1102m, 1076m, 1032m, 1015m, 968w, 916w, 871w, 718m, <sup>1</sup>H-RMN-400MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 8.30(d, 2H, H-*m*, 8.8); 8.23(d, 2H, H-*o*, 8.8); 4.64(m, 0.5H, H-1''); 4.60(m, 0.5H, H-1''); 4.56(dd, 0.5H, H-2', 5.1, 11.3); 4.53(dd, 0.5H, H-2', 5.1, 11.3); 4.43(dd, 0.5H, H-2', 6.0, 11.3); 4.36(dd, 0.5H, H-2', 6.8, 11.3); 4.32(m, 0.5H, H-3), 4.24(dt, 0.5H, 4.4, 6.3); 4.16(dt, 1H, H-5, 8.0, 9.3); 3.78(m, 1H, H-5''); 3.68; 3.67(2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.44(m, 1H, H-5''); 2.76(dd, 0.5H, H-1', 4.9, 15.4); 2.75(dd, 0.5H, H-1', 5.5, 15.4); 2.58(dd, 0.5H, H-1', 7.4, 15.4); 2.54(dd, 0.5H, H-1', 10.7, 15.4); 2.48-2.06(m, 2H, H-1, H-2, 2H-4); 1.79-1.67(m, 2H, H-2, H-2'', H-4''); 1.58-1.43(m, 4H, H-2'', 2H-3'', H-4''), <sup>13</sup>C-RMN-100MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 172.11; 172.10(COO), 164.58; 164.55(PhCO); 150.72(C-*p*); 135.47; 135.35(C-*q*); 130.79(C-*o*); 123.63; 123.58(C-*m*); 98.45; 97.47(C-1''); 78.07; 76.30(C-3); 66.03; 65.82(C-2''); 62.84; 62.68(C-5''); 61.10; 60.74(C-5); 51.84; 51.82(CH<sub>3</sub>); 50.08; 49.69(C-2); 46.99; 46.96(C-1); 42.76; 41.20(C-4); 37.10; 36.71(C-1'); 30.89; 30.87(C-4''); 25.33; 25.31(C-3''); 19.63, 19.55(C-2'').

Exemplul 14. [2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-chloro-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester

3.51 g(10mM) *ent*-XVI(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = TBDMS) s-au dizolvat în 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s-au adăugat 100 mg TsOH.Py, apoi 1.06 mL dihidropiran și s-a agitat peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.65, R<sub>f fin</sub> = 0.82). S-au adăugat 40 mL sol.sat. NaHCO<sub>3</sub>, s-au separate fazele, faza organică spălată cu 50 mL apă, uscată și concentrată la sec, rezultând 4.44 g produs brut uleios, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:1). Au rezultat 3.57 g (82.07%) produs pur, sub formă de ulei, *ent*-XIX(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = THP, R<sup>4</sup> = TBDMS), cu [α]<sub>D</sub> = + 27.79°(c=1% in THF), IR: 2950vs,

2932vs, 2900m, 2857s, 1739vs, 1469w, 1438m, 1386w, 1351w, 1254s, 1200m, 1179m, 1154m, 1116s, 1077vs, 1034s, 1029s, 970m, , 868w, 833vs, 813m, 776s,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 4.60(m, 1H, H-1''); 4.18-4.06(m, 2H, H-3, H-5); 3.84(m, 1H, H-5''); 3.75(dd, 0.5H, H-2', 4.5, 10.2); 3.69(dd, 0.5H, H-2', 4.5, 10.2); 3.68(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.60(dd, 0.5H, H-2', 4.7, 10.2); 3.52(dd, 0.5H, H-2', 6.2, 10.2); 3.48(m, 1H, H-5''); 2.64(dd, 0.5H, H-1', 5.9, 15.0); 2.63(dd, 0.5H, H-1', 6.0, 14.8); 2.53(dd, 0.5H, H-1', 6.8, 14.8); 2.48(dd, 0.5H, H-1', 7.4, 15.0); 2.40-1.83(m, 4H, 2H-4, H-1, H-2); 1.82-1.64(2m, 2H, H-2''-4''); 1.63-1.45(m, 4H, 2H-3'', H-2'', 4''); 0.90(s, 9H, CH<sub>3</sub>C); 0.06; 0.05(2s, 6H, CH<sub>3</sub>Si);  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.56; 172.50(COO), 98.38; 96.77(C-1''); 78.14; 76.21(C-3); 63.45; 63.04(C-5''); 62.92; 62.25(C-2''); 61.67; 61.53(C-5); 53.10; 52.85(C-2); 51.58; 51.54(CH<sub>3</sub>); 46.48; 46.34(C-1); 43.06; 41.49(C-4); 37.10; 36.72(C-1'); 31.14; 30.92(C-4''); 25.89(CH<sub>3</sub>C); 25.45; 25.43(C-3''); 20.00; 19.41(C-2''); 18.26(CCH<sub>3</sub>); -5.50; -5.53(2CH<sub>3</sub>Si).

Exemplul 15. [2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-chloro-3-trityloxy-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester

3.581 g(10.86 mM) **ent-XVI**(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = TBDMS) s-au tritilat în condițiile prezentate la exemplul 9, în 80 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 10 mL piridină, cu 5.35 g clorură de tritil 95% și 117 mg DMAP catalizator și s-a agitat peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.27, R<sub>f fin</sub> = 0.69). Prin prelucrare similară, s-au obținut 9.16g produs brut, care a fost reluat în heptan la 40°C și lăsat să cristalizeze alcoolul tritilic format din excesul de clorură de tritil. După filtrare, produsul pur a fost concentrat la sec, rezultând 6.43 g **ent-XIX**(R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> = Tritil, R<sup>4</sup> = TBDMS), sub formă de ulei. Un aliquot a fost purificat cromatografic pentru analize, produsul pur având  $[\alpha]_D = +20.96^\circ(c=1\% \text{ in THF})$ , IR: 3087w, 3060w, 3026w, 2952s, 2930s, 2886m, 2856s, 1738vs, 1491w, 1469w, 1446m, 1360w, 1252s, 1179m, 1152m, 1117m, 1080s, 1025s, 984w, 910w, 833s, 811w, 774s, 762s, 746m, 700vs, 631m,  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.49-7.26(m, 15H, H-Tr); 4.19(dt, 1H, H-3, 6.7, 9.8); 4.01(m, 1H, H-5); 3.72(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.46(dd, 1H, H-2', 3.6, 9.9); 3.41(dd, 1H, H-2', 4.7, 9.9); 2.73(dd, 1H, H-1', 5.8, 14.8); 2.60(dd, 1H, H-1', 7.4, 14.8); 2.26(m, 1H, H-4,); 2.04(m, 1H, H-1); 1.44(dd, 1H, H-4, 4.9, 10.4); 0.96(m, 1H, H-2); 0.85(s, 9H, CH<sub>3</sub>C); -0.11; -0.07(2s, 6H, CH<sub>3</sub>Si),  $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 172.74(COO), 144.82(Cq), 129.04(C-m); 127.95(C-o); 127.26(C-p); 87.48(C-tritil); 75.75(C-3); 63.22(C-2''); 62.12(C-5); 54.05(C-2); 51.64(CH<sub>3</sub>); 46.48(C-1); 43.60(C-4); 37.28(C-1'); 25.93(CH<sub>3</sub>C); 18.27(CCH<sub>3</sub>); -5.49; -5.56(2CH<sub>3</sub>Si).



## Sinteze derivati LAC mono si disubstituiti

Exemplul 16. 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-hydroxymethyl-hexahydro-cyclopenta[b]furan-2-one

47.77 mmoli *ent*-XIII ( $R = C_6H_5$ ,  $R^4 = \text{TBDMS}$ ,  $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 130 mL metanol th., apoi s-a picurat la t.c. o soluție de 2.5 echivalenți (4.80g; 120 mmoli) NaOH în 30 mL apă în decurs de 20 min. (Vasele s-au spălat cu 5 mL apă). S-a agitat la t.c. 3 h, s-a distilat metanolul sub vid, soluția apoasă s-a extras cu 100 mL  $CH_2Cl_2$ , s-a acidulat la pH 4-4.5 cu sol. 10% acid oxalic și s-a extras cu  $CH_2Cl_2$  (3x200 mL). Soluțiile diclormetanice s-au spălat cu saramură (2x80mL), s-au uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec. Produsul brut s-a reluat la cald în 250 mL eter isopropilic, s-a decolorat cu cărbune, s-a filtrat, s-a concentrat la ~50 mL, s-a diluat cu 100 mL hexan cald și s-a lasat să cristalizeze la t.c. Au rezultat 12.71 g (92.9%) produs cristalizat *ent*-XIV ( $R^4 = \text{TBDMS}$ ), cu p.t. = 68.6-70.4°C,  $[\alpha]_D = +56.12^\circ$  (c=1% in THF), IR: 3466s, 2933s, 2896s, 2857s, 1741vs, 1467w, 1385w, 1353w, 1295m, 1250w, 1169m, 1118s, 1061w, 1011m, 955s, 894w, 859m, 830s, 773s,  $^1H$ -RMN-400MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 4.93(dt, 1H, H-6a, 2.5, 7.0); 4.14(dt, 1H, H-5, 4.7, 5.3); 3.61(dd, 1H, H-4', 5.9, 10.8); 3.57(dd, 1H, H-4', 5.9, 10.8); 2.80(dd, 1H, H-3, 10.5, 17.8); 2.70(m, 1H, H-3a); 2.54(dd, 1H, H-3, 2.5, 17.8); 2.27(ddd, 1H, H-6, 5.9, 7.0, 14.8); 2.02(t, 1H, H-4, ~5.9); 1.98(ddd, 1H, H-6, 2.5, 5.3, 14.8); 0.88(s, 9H,  $CH_3C$ ); 0.07(s, 6H,  $CH_3Si$ ),  $^{13}C$ -RMN-100MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.21(C-2); 83.72(C-6a); 74.98(C-5); 62.80(C-4'); 56.4(C-4); 40.04(C-6); 39.02(C-3a); 35.53(C-3); 25.70( $CH_3C$ ); 17.91( $CH_3C$ ); -4.63, -5.02( $CH_3Si$ ),

Exemplul 17. 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-hydroxy-hexahydro-cyclopenta[b]furan-2-one

180.7 g (~0.515 M) *ent*-XVI ( $R^4 = \text{TBDMS}$ ), s-au dizolvat în 1300 mL metanol, s-a răcit pe baie de apă rece și s-a picurat o soluție de 45.3g NaOH (1.133M) în 283 mL apă și s-a agitat la t.c. monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.26$ ,  $R_{f \text{ fin}} = 0.00$ ). S-a neutralizat cu soluție 10% acid oxalic, s-a distilat metanolul sub vid, s-au adăugat 500 mL  $CH_2Cl_2$ , s-a acidulat în continuare la pH~4, s-au separat fazele, faza organică s-a spalat cu 250 mL saramură, s-a uscat și s-a concentrat la sec. Au rezultat 135.13 g (91.62%) produs ce a fost utilizat ca atare în reacția urmatoare. Un aliquot a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (hexan-acetat de etil, 1:1), obținând produsul pur sub formă de ulei, care în timp cristalizează, cu  $[\alpha]_D = +31.50^\circ$  (c=1% in THF),  $^1H$ -RMN-300MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 4.92(dt, 1H, H-6a, 2.8, 7.0); 4.08(q, 1H, H-5, 6.0); 3.71(dd, 1H, H-4', 5.2, 10.2); 3.60(dd, 1H, H-4', 6.4,

10.2); 2.79(dd, 1H, H-3, 9.9, 17.9); 2.62(m, 1H, H-3a); 2.52(dd, 1H, H-3, 2.5, 17.9); 2.44(dd, 1H, H-6, 6.6, 14.8); 2.05-1.97(m, 2H, H-4, H-6), 0.89(s, 9H, CH<sub>3</sub>C); 0.06(s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.19(C-2); 83.89(C-6a); 75.65(C-5); 64.04(C-4'); 55.34(C-4); 40.88(C-3a); 39.65(C-6); 35.36(C-3), 25.86(CH<sub>3</sub>C); 18.19(CCH<sub>3</sub>); -5.56(CH<sub>3</sub>Si).

In faza apoasă rămîne lactonalcoolul Corey deprotejat la grupa de alcool primar, format în reacție ca produs secundar. Fazele apoase reunite au fost concentrate la sec, extrase cu THF (3x150 mL), soluțiile tetrahidrofuranice s-au concentrat la sec, s-au coevaporat cu alcool etilic, și *ent*-LAC a fost cristalizat din alcool etilic, rezultînd 3.5 g (~3.9%) produs cristalizat, identic cromatografic cu produsul standard.

Exemplul 18. 5-Hydroxy-4-trityloxymethyl-hexahydro-cyclopenta[b]furan-2-one

4.32g (9.29 mM) *ent*-XVI, dizolvate în 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 50 mL metanol au fost tratate cu 35 mL NaOH 1N sub agitare energetică. S-a continuat agitarea, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.30, R<sub>f fin</sub> = 0.00). Prin prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 16, au rezultat 3.09 g (80.3%) produs pur, care a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, produsul cristalizat avînd p.t. 106.5-107.9°C, [α]<sub>D</sub> = +18.3°(c=1% in THF), IR: 3470m, 3434m, 2947w, 2922m, 2900w, 2863w, 1739vs, 1489m, 1445m, 1377w, 1311m, 1208s, 1156w, 1111w, 1087m, 1070s, 1034s, 970m, 898w, 773m, 755m, 702s, 633m, <sup>1</sup>H-RMN-400MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 7.41-7.25(m, 15H, H-aromatic); 4.84(dt, 1H, H-6a, 2.9, 6.9); 4.08(q, 1H, H-5, 6.5); 3.27 (dd, 1H, H-4', 5.5, 9.3); 3.11(dd, 1H, H-4', 7.2, 9.3); 2.71(dd, 1H, H-3, 7.8, 9.7); 2.53-2.42(m, 2H, H-3, H-3a); 2.37(dt, 1H, H-6, 6.9, 14.6); 2.20(br s, 1H, OH); 2.02(m, 1H, H-4); 1.96(ddd, 1H, H-6, 2.7, 6.3, 14.6), <sup>13</sup>C-RMN-100MHz(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.05(C-2); 143.69(3Cq), 128.64(6C-m); 128.1(6C-o); 127.39(3C-p); 87.32(2C-tritil); 83.40(C-6a); 75.67(C-5); 64.51(C-4'); 53.58(C-4); 40.61(C-3a); 40.08(C-6); 35.33(C-3),

Exemplul 19. 5-Trityloxy-4-trityloxymethyl-hexahydro-cyclopenta[b]furan-2-one

2.03g (2.87 mM) *ent*-XIX(R<sup>4</sup> = R<sup>6</sup> = Tritil), dizolvate în 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 50 mL metanol au fost tratate cu 17.6 mL NaOH 1N sub agitare energetică. S-a continuat agitarea, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.52, R<sub>f fin</sub> = 0.00). Prin prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 16, au rezultat 1.77g (90.3%) produs pur, care a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, produsul cristalizat avînd p.t. 185.1-187.3°C, [α]<sub>D</sub> = +31.50°(c=1% in THF), IR: 3087w, 3066w, 3028w, 2930w, 2908w, 2868w, 1766vs, 1489s, 1446s, 1414w, 1313w, 1218w, 1176s, 1154m, 1073s, 1047s, 1014s, 981w, 938w, 900w, 767m, 746s,

699vs, 647w, 631m,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.39-7.21(m, 30H, H-aromatic); 4.81(ddd, 1H, H-6a, 2.5, 5.5, 7.5); 3.90(dt, 1H, H-5, 2.7, 4.7); 2.85(dd, 1H, H-4', 5.5, 9.9); 2.77(dd, 1H, H-3, 11.3, 18.7); 2.66(dd, 1H, H-4', 6.6, 9.3); 2.60(dd, 1H, H-3, 3.7, 18.7); 2.59(ddd, 1H, H-3a, 3.7, 6.0, 13.3); 1.77(m, 1H, H-4); 1.69-1.66(m, 2H, H-6),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 177.69(C-2); 144.56; 143.84(6Cq), 128.99; 128.68(12C-m); 127.99; 127.93(12C-o); 127.18(6C-p); 87.93; 86.87(2C-tritil); 85.55(C-6a); 78.25(C-5); 64.16(C-4'); 53.97(C-4); 40.78(C-3a); 39.79(C-6); 36.36(C-3),

Exemplul 20. 4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-trityloxy-hexahydro-cyclopenta[b]furan-2-one

1.63 g (27.48 mM) *ent-XIX*( $\text{R}^5 = \text{CH}_3, \text{R}^6 = \text{Tritil}, \text{R}^4 = \text{TBDMS}$ ), dizolvate în 70 mL metanol și 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  au fost tratate cu 20.6 mL NaOH 2N sub agitare energetică. S-a continuat agitarea peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.66, R_{f \text{ fin}} = 0.14$ ). Prin prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 16, au rezultat 1.71 g produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 1.42 g produs pur (95.5%), sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_{\text{D}} = +37.05^\circ (c=1\% \text{ in THF})$ , IR: 3069w, 3033w, 2953m, 2930m, 2887w, 2857m, 1768vs, 1491w, 1469w, 1415w, 1362w, 1254w, 1215w, 1179m, 1098m, 1057m, 1023m, 908m, 834s, 774s, 729s, 701vs, 647w, 630w,  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.57-7.24(m, 15H, H-tritil); 4.92(dt, 1H, H-6a, 2.2, 5.8); 4.08(dt, 1H, H-5, 2.2, 5.2); 3.29(dd, 1H, H-4', 5.2, 10.2); 3.16(dd, 1H, H-4', 5.8, 10.2); 2.80(dd, 1H, H-3, 9.9, 16.8); 2.70(m, 1H, H-3a); 2.62(dd, 1H, H-3, 3.0, 16.8); 1.89-1.82(m, 2H, H-6); 1.70(bs, 1H, H-4),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 177.63(C-2); 144.61(3Cq), 128.96(6C-m); 127.90(6C-o); 127.14(3C-p); 87.89(C<sub>q</sub>-tritil); 85.94(C-6a); 78.67(C-5); 63.86(C-4'); 55.88(C-4); 40.31(C-3a); 40.27(C-6); 36.30(C-3),

Exemplul 21. Sinteza *ent-LAC-5-THP*, *ent-XIV* ( $\text{R}^4 = \text{THP}$ ) din cloroesterul benzoilat *ent-XIII* ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^4 = \text{THP}, \text{R}^5 = \text{CH}_3$ )

~ 47.6 mmoli) *ent-XIII*( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^4 = \text{THP}$  s-au dizolvat în 200 mL metanol tehnic, s-a răcit pe baie de gheață și apă, apoi s-a picurat o soluție de 143 mL NaOH 3N în decurs de 30 min. și s-a agitat peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, ( $R_{f \text{ in}} = 0.59, R_{f \text{ fin}} = 0.04$ ). Prin prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 16, s-au obținut 18 g produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: acetat de etil-hexan, 2:1). Au rezultat 11.4 g (93.4%) produs pur, cu  $[\alpha]_{\text{D}} = 36.20^\circ (c=1\% \text{ in THF})$ , IR: 3446br m, 2941s, 2871m, 1757vs, 1351m, 1178m, 1132m, 1117m, 1073m, 1020s, 973m,

956m, 912w, 868w, 811w, 681w,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 4.96(di, 0.5H, H-6a, 2.5, 6.8); 4.93(dd, 0.5H, H-6a, 2.5, 6.8); 4.71(m, 0.5H, H-1''); 4.60(m, 0.5H, H-1''); 4.18(q 0.5H, H-5, 5.7); 4.06(q 0.5H, H-5, 5.3); 3.87(dt, 1H, H-5'', 3.1, 8.6); 3.66(dd, 0.5H, H-4', 5.5, 10.9); 3.59(dd, 0.5H, H-4', 5.9, 10.9); 3.59(d, 1H, H-4', 5.9); 3.51(m, 1H, H-5''); 2.82(dd, 0.5H, H-3, 9.2, 18.0); 2.79(dd, 0.5H, H-3, 9.2, 18.0); 2.69(m, 1H, H-3a); 2.53(dd, 0.5H, H-3, 2.2, 18.0); 2.48(dd, 0.5H, H-3, 2.5, 18.0); 2.36(dd, 0.5H, H-6, 6.4, 15.0); 2.28(dd, 0.5H, H-6, 6.6, 15.0); 2.23-2.04(m, 2H, H-4, H-6); 1.82-1.65(m, 2H, H-2'', H-4''); 1.59-1.48(m, 4H, H-2'', 2H-3'', H-4''),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 177.32(C-2); 98.46; 97.63(C-1''); 84.18; 83.58(C-6a); 79.86; 78.11(C-5); 63.51; 62.75(C-5''); 62.71; 62.20(C-4''); 54.39; 54.08(C-4); 39.93; 39.61(C-6); 39.23, 39.15(C-3a); 35.70, 35.39(C-3); 30.81; 30.76(C-4''); 25.40; 25.29(C-3''); 19.99; 19.05(C-2'').

Exemplul 22. Sinteza *ent*-LAC-5-THP, *ent*-XIV ( $\text{R}^4 = \text{THP}$ ) din cloroesterul *p*-nitro-benzoilat *ent*-XIII ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ ,  $\text{R}^4 = \text{THP}$ ,  $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ )

0.72 g (~1.64 mM) *ent*-XIII ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ ,  $\text{R}^4 = \text{THP}$ ,  $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ ) au fost transformate în *ent*-LAC-5-THP, *ent*-XIV ( $\text{R}^4 = \text{THP}$ ) în condițiile reacției din exemplul 21 (41 mL metanol, 2.5 mL NaOH 2N), rezultând, după purificarea cromatografică, 350 mg (83.5%) produs pur.

Ex. 23. Benzoic acid 4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2-oxo-hexahydro-cyclopenta[b]furan-5-yl ester

0.195M *ent*-XVII ( $\text{R}^4 = \text{TBDMS}$ ) s-au dizolvat în 40 mL piridină, și 200 mL toluen, s-au adăugat 300 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de apă rece, apoi s-au picurat 32.6 mL (0.2806 M) clorură de benzoil în 50 min. S-a agitat peste noapte la t.c. monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.14$ ,  $R_{f \text{ fin}} = 0.32$ ). S-a prelucrat ca la lactona benzoilată IX ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ), iar produsul brut a fost cristalizat din hexan, rezultând 62.19g (81.65%). Soluțiile mume s-au purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetate de etil, 5:2) rezultând încă 7.9 g produs pur (rand. total 92.02%), cu p.t. = 74.2-74.8°C,  $[\alpha]_{\text{D}} = +80.95^\circ (c=1\% \text{ in THF})$ , IR: 2954m, 2929m, 2885w, 2856w, 1771vs, 1714vs, 1451w, 1413w, 1357w, 1332w, 1260s, 1213w, 1177m, 1096s, 1062m, 986m, 936w, 883m, 833ms, 787m, 761w, 711s,  $^1\text{H-RMN-300MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 7.98(m, 2H, H-o); 7.53(tt, 1H, H-p, 1.4, 7.4); 7.41(t, 2H, H-m, 7.4); 5.32(dt, 1H, H-5, 3.0, 6.0); 5.06(dt, 1H, H-6a, 5.2, 6.0); 3.72(dd, 1H, H-4', 4.9, 10.2); 3.66(dd, 1H, H-4', 4.4, 10.2); 2.90(m, 2H, H-3, H-3a); 2.50(m, 1H, H-3); 2.45 (dt, 1H, H-6, 6.0, 15.7); 2.33-2.27(2m, 2H, H-6, H-4); 0.87(s, 9H,  $\text{CH}_3\text{C}$ ); 0.04(s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 176.94(C-2); 166.17(PhCO); 133.30(C-p); 129.95(Cq); 129.76(C-o); 128.61(C-m); 85.50(C-6a);

78.85(C-5); 63.54(C-4'); 55.23(C-4); 40.68(C-3a); 39.19(C-6); 36.31(C-3); 25.97(CH<sub>3</sub>C); 18.30(CH<sub>3</sub>C); -5.57, -5.61(CH<sub>3</sub>Si).

Ex. 24. Benzoic acid 4-hydroxymethyl-2-oxo-hexahydro-cyclopenta[b]furan-5-yl ester

67.19g (0.172M) *ent*-XVIII (R<sup>4</sup> = TBDMS, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) s-au dizolvat în 1L acetona (KPG 1.5L), s-a adăugat o soluție de 8.6g CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O în 86 mL apă și soluția s-a încălzit peste noapte la ~55°C, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.63, R<sub>f fin</sub> = 0.13; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1, R<sub>f in</sub> = 0.14, R<sub>f fin</sub> = 0.03). Acetona s-a distilat sub vid, (distilă și cea mai mare parte a silanoliului), s-a reluat cu 500 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s-a spălat cu 2x250 mL saramură, uscat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.), concentrat la sec (apele extrase cu 250 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), coevaporat cu benzen și produsul cristalizat din benzen la t. c. (la fel de bine cristalizează din acetat de etil-hexan). Au cristalizat 42.05 g (79.16%), p.t. = 116.6-118.8°C, (Soluțiile mume, ce mai conțin produs, au fost purificate cromatografic, rezultând încă 7.05g *ent*-V (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); randament total 92.4%) cu [α]<sub>D</sub> = +107.30°(c=1% in THF), <sup>1</sup>H-RMN-300MHz(DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm, J Hz): 7.91(m, 2H, H-*o*); 7.64(tt, 1H, H-*p*, 1.4, 7.4); 7.50(t, 2H, H-*m*, 7.4); 5.29(dt, 1H, H-5, 3.0, 6.0); 5.06(ti, 1H, H-6a, 5.8, or 6.0); HETCOR, 3.43(dd, 1H, H-4', 6.1, 10.8); 3.38(dd, 1H, H-4', 6.4, 10.8); 2.95(dd, 1H, H-3, 10.6, 18.0); 2.78(m, 1H, H-3a); 2.51(dd, 1H, H-3, 2.1, 18.0); 2.35(dd, 1H, H-6, 4.4, 15.8); 2.29(m, 1H, H-4); 2.12(br. d, 1H, H-6, 15.9), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz(DMSO-*d*<sub>6</sub> δ ppm+): 177.14(C-2); 165.19(PhCO); 133.38(C-*p*); 129.75(C*q*); 129.18(C-*o*); 128.66(C-*m*); 84.87(C-6a); 78.79(C-5); 61.41(C-4'); 54.95(C-4); 39.91(C-3a); 37.96(C-6); 35.84(C-3).



## REVENDICARI

1. Procedeu pentru transformarea  $\delta$ -lactonalcoolilor **IX**, substituiți cu o grupă aril-estică sau alchil-estică, în  $\gamma$ -lactonalcoolii Corey **XIV**, substituiți la grupa de alcool secundar cu o grupă estică sau silil-estică, **caracterizat prin aceea că** se realizează printr-o secvență de 3 reacții: a). alcooliza acidă a compușilor **IX** la compușii cloroesterei **XII**, b). protejarea grupei de alcool secundar a acestora cu o grupă estică sau silil-estică la compușii **XIII** și c) hidroliza bazică a grupelor esterice și închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic,

în care:

R este un radical fenil, 1-naftil, 2-naftil sau fenil substituit cu:

a)- un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupă nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil cu 1 la 3 atomi de carbon, fenil, în poziția *o*, *m* sau *p*,

b)- cu două sau trei grupe din cele menționate la punctul a).

R este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lanț liniar sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de ex. clor, fluor.

R<sup>4</sup> este o grupă estică, ca de ex. tetrahidropirani, 4-metoxipirani, tetrahidrofurani,  $\alpha$ -etoxietil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil, etc., tritil, sau silil-estică, ca de ex: *tert*-butil-dimetilsilil, *tert*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil, etc.,

R<sup>5</sup> este un radical alchil, cu 1 la 5 atomi de carbon cu lanț liniar sau ramificat, sau substituit cu 1 la 5 atomi de halogen, ca de ex. clor, fluor.

2. Procedeu pentru transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului **I** în cloroesterei **XV**, **caracterizat prin aceea că** este realizat prin alcooliză, conform descrierii de la etapa 2, în care R<sup>5</sup> are semnificatia de la revendicarea 1.

3. Procedeu pentru protejarea selectivă a cloroesterilor **XV** la grupa de alcool primar cu o grupă estică sau silil-estică, **caracterizat prin aceea că** este realizat conform descrierii de la etapa 3, obținând cloroesterei **XVI**, în care R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> au semnificatia de la revendicarea 1.

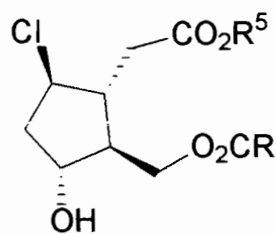
4. Procedeu pentru obținerea  $\gamma$ -lactonalcoolilor Corey **XVII** din cloroesterei **XVI**, **caracterizat prin aceea că** este realizat conform descrierii de la etapa 4, în care R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> au semnificatia de la revendicarea 1. Transformarea lactonalcoolilor Corey astfel obținuți, **XVII**, protejați la grupa de alcool primar sub forma de eter sau silil-eter, în  $\gamma$ -lactonalcoolii Corey **V**, protejați la grupa de alcool secundar cu o grupă estică se realizează conform descrierii de la etapa 1, prin procedee descrise în literatura.

5. Procedeu pentru transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului **I** în esterii  $\gamma$ -lactonici Corey **XVIII**, **caracterizat prin aceea că** este realizat printr-o secvență de 4 etape de sinteză (Schema 5, alcooliză, eterificare selectivă alcool primar, hidroliză bazică și esterificare, conform etapelor de sinteză 2, 3, 4 și 1), **fără purificarea compușilor intermediari**, în lactonalcoolii Corey **XVIII**, care se purifică prin cristalizare și/sau purificare cromatografică. Deprotejarea grupelor eterice sau silil-eterice, realizată conform descrierii de la etapa 6, prin procedee descrise în literatură, conduce la esterii  $\gamma$ -lactonalcoolici Corey **V**. Acesta este un procedeu alternativ pentru obținerea

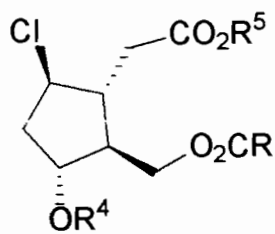


esterilor Corey V din  $\delta$ -lactonalcoolul I, care evită utilizarea excesului mare de perhidrol in etapa deschiderii inelului  $\delta$ -lactonic.

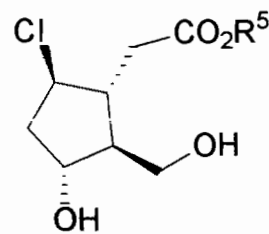
6. Compușii cloroesterici noi XII, XIII, XV, XVI și XIX, *caracterizați prin aceea că* R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> au semnificația de la revendicarea 1, iar R<sup>6</sup> este o grupă eterică sau silil-eterică identică sau diferită de R<sup>4</sup>.



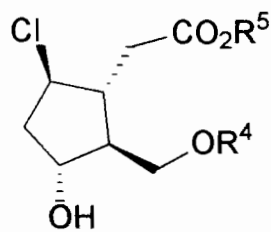
XII



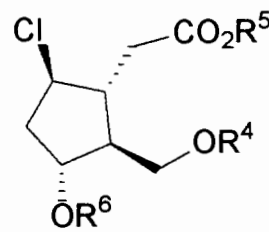
XIII



XV

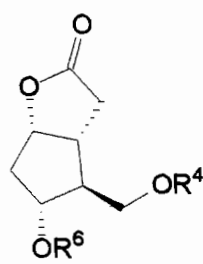


XVI



XIX

7. Procedeu pentru obtinerea  $\gamma$ -lactonalcoolilor Corey XX, *caracterizat prin aceea că* aceștia sunt protejați la ambele grupe hidroxilice cu grupe eterice sau silil-eterice identice sau diferite, din cloroesterii XIX, în care R, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> au semnificația de la revendicarea 1, iar R<sup>6</sup> este o grupă eterică sau silil-eterică identică sau diferită de R<sup>4</sup>.



XX

8. Invenția este deasemenea *caracterizată prin aceea că* se referă atit la compușii I-XX racemici, cât și la enantiomerii (+)-, respectiv (-)- corespunzatori.