



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00399**

(22) Data de depozit: **07.06.2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.04.2015** BOPI nr. **4/2015**

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

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

(72) Inventatori:  
• **TĂNASE I. 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.A 7, AP.40, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **MIRON TEODOR CĂPROIU,  
ALEEA BĂIUȚ NR.13, BL.A-34, SC.A, AP.12,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **DRĂGHICI GH. CONSTANTIN,  
BD.TIMIȘOARA NR.49, BL.CC-6, SC.A,  
ET.2, AP.7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 2139T B**

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

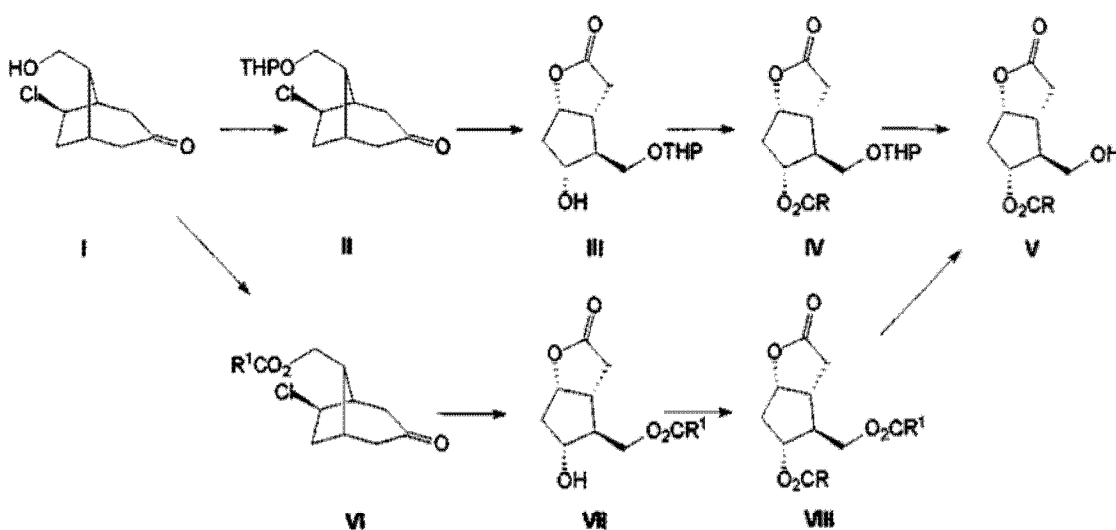


# RO 129083 B1

1 Prezenta invenție se referă la intermediari haloesterici și la un procedeu de preparare  
a acestora.

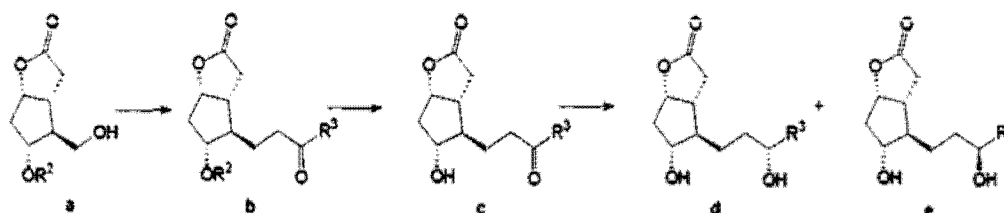
3 Transformarea grupării  $\delta$ -lactonice a compusului I în  $\gamma$ -lactona Corey V, protejată la  
grupa de alcool secundar cu o grupare aril-estică, a fost realizată prin două procedee  
5 cunoscute în stadiul tehnicii:

În primul, Corey et al. (US 4122093) a protejat grupa de alcool primar a compusului  
7 I 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  $H_2O_2$   
9 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 grupării THP  
11 în metanol-HCl diluat (Schema 1), întreaga secvență fiind realizată în 4 etape.



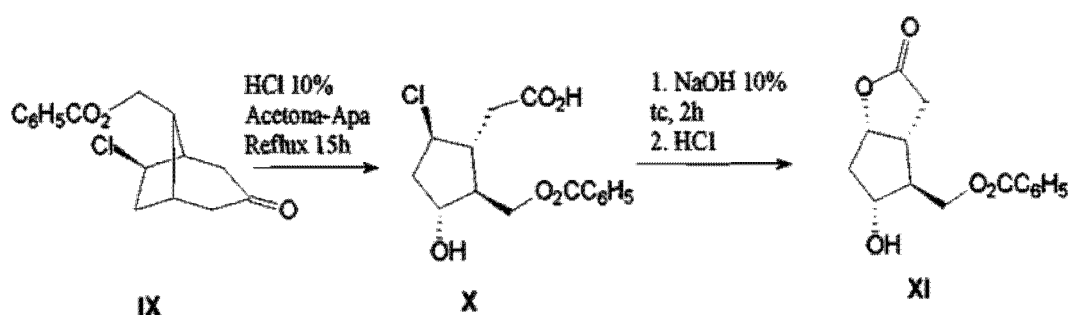
29 *Schema 1. Variante de transformare a  $\delta$ -lactonalcoolului I în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey V  
31 protejată la grupa de alcool secundar cu o grupare aril-estică*

În al doilea procedeu, Vesely et al. (DE 3242433A1) au utilizat, în aceeași reacție,  
33 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 grupării eterice THP, o grupare alchilester (compusul VI,  $R^1$  = rest alchil  
35 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 grupare  
37 metil, fenil sau nitro, compusul VII a fost acilat cu clorura de aril corespunzătoare, iar  
deprotejarea grupării alchilester a fost realizată selectiv în metanol sau etanol în cataliză  
39 acidă (acid mineral ca  $H_2SO_4$ , acid benzen- sau *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni  
puternic acidă în forma H). În niciuna dintre aceste variante nu este obținut  $\gamma$ -lactonalcoolul  
41 Corey protejată la grupa de alcool secundar sub formă eterică, ca, de exemplu: TBDMS, THP,  
 $\alpha$ -etoxi-etil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil, tritil etc., grupări extrem de utile pentru a se putea realiza  
43 deprotejarea grupării eterice după grefarea catenei  $\omega$ -prostaglandinice, în vederea reducerii  
selective a enonei c la alcoolul d, ca, de exemplu, în reducerea Yamamoto (Schema 2).  
45 (Deprotejarea unei grupări esterice din compușii b în mediul bazic este extrem de dificilă, din  
cauza reacțiilor secundare ale cetonei  $\alpha,\beta$ -nesaturate, iar randamentul este scăzut.)



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

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

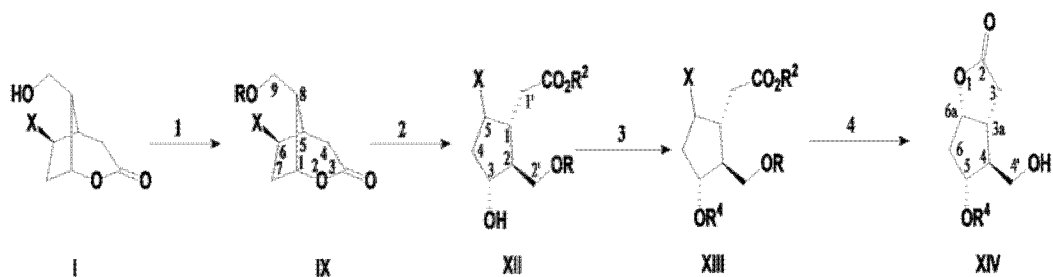


Schema 3. Transformarea  $\delta$ -lactonalcoolului IX în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XI protejat la grupa de alcool primar cu o grupa aril-estică, prin hidroliza acidă a grupării  $\delta$ -lactonice

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

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, nucleozidici sau în sinteza organică fină, ca intermediari în sinteza de compuși de interes therapeutic. Cloroesterii sunt apoi protejați cu o grupare eterică sau silil-etică, iar hidroliza ulterioară a grupării esterice, concomitent 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 grupare aril-estică sau alchil-estică, în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XIV, substituit la grupa de alcool secundar cu o grupare eterică sau silil-etică; aceasta se realizează prin alcooliza acidă a compușilor IX la compușii cloroesterici XII, protejarea grupării de alcool secundar a acestora cu o grupare eterică sau silil-etică la compușii XIII, urmată de hidroliza bazică a grupărilor esterice și închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic, conform Schemei 4.



Schema 4. Transformarea 5-lactonalcoolului IX în  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey XIV protejat la grupa de alcool secundar cu o grupare eterică sau silil-eterică,

în care:

X este Cl, Br, F sau I,

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

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

b) cu două sau trei grupări dintre cele menționate la punctul a).

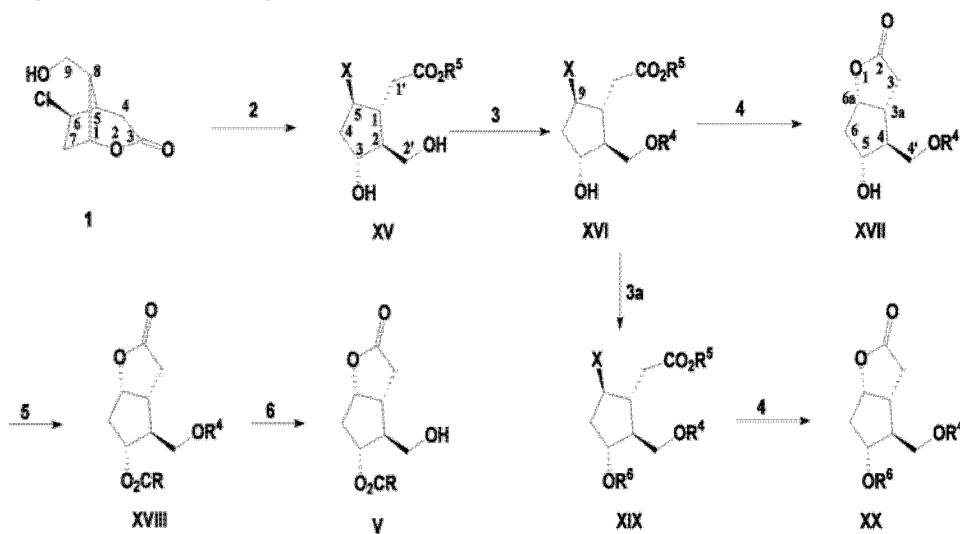
R este un radical alchil, cu 1...5 atomi de carbon cu lanț liniar sau ramificat, sau substituit cu 1...5 atomi de halogen, ca, de exemplu, clor, fluor.

R<sup>4</sup> este o grupare eterică, precum, de exemplu, tetrahidropiraniil, 4-metoxipiraniil, tetrahidrofuraniil,  $\alpha$ -etoxietil,  $\alpha$ -etoxi-izobutil etc., tritil, sau silil-eterică, de exemplu, *tert*-butil-dimetilsilil, *tert*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil etc.,

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

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu alternativ (Procedeu 2) pentru obținerea  $\gamma$ -lactonalcoolului Corey protejat la grupa de alcool secundar cu o grupare 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  $\gamma$ -lactonalcoolului I la cloroesterul XV, protejarea selectivă a grupării de alcool primar cu o grupare eterică sau silil-eterică la cloroesterul XVI, hidroliza bazică a grupării 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 grupare eterică sau silil-eterică, ce 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 grupare eterică sau silil-eterică, și în intermediarul cloroesteric XIX

# RO 129083 B1

De asemenea, invenția se referă la obținerea intermediarilor noi cloroesterici <b>XII</b> , <b>XIII</b> , <b>XV</b> , <b>XVI</b> și <b>XIX</b> , și $\gamma$ -lactonici <b>XX</b> din cloroesterii <b>XIX</b> , compuși valoroși pentru sinteza organică fină sau ca intermediari în sinteza de compuși de interes terapeutic.	1 3
Etapele de sinteză cuprinse în cele două procedee constau în:	
1) Esterificarea grupării alcool a $\delta$ -lactonalcoolului <b>I</b> la compusul <b>IX</b> se realizează prin reacții cunoscute de acilare cu o clorură sau anhidridă de aril sau alchil, în prezența unei baze organice terțiare, ca, de exemplu, piridină, trietilamină etc., care poate fi utilizată și ca solvent, cu un cosolvent inert, ca, de exemplu, toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil- <i>terț</i> -butileter, dimetoxietan etc., la temperaturi cuprinse între 0°C și 60...80°C, de preferat cuprinse între 0°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.	5 7 9 11 13
2. Alcooliza $\delta$ -lactonalcoolului <b>IX</b> se realizează în alcoolul dorit, R <sup>5</sup> OH, în care R <sup>5</sup> are semnificația de mai sus, singur sau în prezența unui cosolvent inert, ca cei menționați la etapa precedentă, de preferat diclormetan, 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 exemplu, acid benzensulfonic, acid <i>p</i> -toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma <b>H</b> , 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 <b>I</b> la cloroesterul <b>XV</b> se realizează cantitativ, în alcoolul dorit, R <sup>5</sup> OH, la reflux, câteva ore, conform monitorizării prin CSS.	15 17 19 21
După neutralizarea acidului, din reacție se obține, cu randament practic cantitativ, cloroesterul <b>XII</b> , cu R = aril, și cu randament ridicat de ~70% pentru R = alchil, care este utilizat ca atare în reacția următoare.	23 25
3. Eterificarea grupării de alcool secundar a cloroesterului <b>XII</b> 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...10 atomi de carbon, de preferință 2...4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3...10 atomi de carbon, de preferință 3...5 atomi de carbon, în prezența unui acid organic sulfonic ca, de exemplu, acid benzensulfonic, acid <i>p</i> -toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma <b>H</b> , sau carboxilic, ca, de exemplu, acid oxalic, trifluoracetic, tricloracetic, sau a unei sări a acestora cu o bază organică terțiară, ca piridina, trietilamină, ca, de exemplu, tosilatul de piridiniu, la temperaturi cuprinse între 0 și 50°C, de preferință între 15 și 30°C.	27 29 31 33 35
Sililarea grupării de alcool secundar a cloroesterului <b>XII</b> se realizează într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus, de preferat diclormetan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, ca, de exemplu, piridină, trietilamină, imidazol, cu un trialchil-, triaril- sau aril-alchil-halogeno-silan (halogen: clor, brom), de preferat clogsilan, ca, de exemplu, <i>terț</i> -butil-dimetilclogsilan, <i>terț</i> -butil-difenilclogsilan, dimetil-texil-clogsilan, trietilclogsilan, trifenil-clogsilan, tribenzilclogsilan, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20 și 60°C, de preferință între 0 și 30°C.	37 39 41
Eterificarea grupării de alcool secundar a cloroesterului <b>XII</b> cu o grupare tritil sau tritil substituit la unul sau mai multe inele fenil se realizează în prezența unei baze organice terțiare, ca, de exemplu, piridină, trietilamină, cu sau fără un cosolvent inert, cu clorura de tritil corespunzătoare, fără sau, de preferat, cu DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0 și 60°C, de preferință între 0 și 30°C.	43 45 47

# RO 129083 B1

1 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 eterică sau silil-eterică.

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

7 3a. Pentru obținerea de intermediari cloroesterici de tipul **XIX**, grupa de alcool secundar a compușilor **XVI** se poate proteja cu o grupare alchil- sau aril-eterică, în condițiile prezentate la etapa 1, cu o grupare eterică sau silil-eterică, în condițiile prezentate la etapa 3 ( $R^6$  poate fi identic sau diferit de  $R^4$ , ca grupare eterică sau silil-eterică, sau  $R^6$  poate fi o grupare alchil- sau aril-eterică). Cloroesterii **XII**, **XIII**, **XV**, **XVI**, **XIX** sunt intermediari valoroși pentru sinteza organică fină sau ca intermediari în sinteza de compuși de interes terapeutic.

13 4. Hidroliza grupărilor 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 exemplu, tetrahidrofuran, dioxan, în prezența sau absența unui cosolvent inert ca cei menționați mai sus, cu un hidroxid alcalin, de concentrație cuprinsă între 1 și 5 M, 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 exemplu, diclormetan, acetat de etil etc. Se obține compusul **XIV**,  $\gamma$ -lactonalcoolul Corey protejat la grupa de alcool secundar sub formă eterică sau silil-eterică.

25 Etapele 5 și 6 sunt efectuate conform procedeelelor descrise în literatură, ca, de exemplu:

27 5. Esterificarea cu o grupare aril-eterică, sau alchil-eterică (în care R este un radical liniar cu 1...10 atomi de carbon, de preferință 2...4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3...10 atomi de carbon, de preferință 3...5 atomi de carbon), în condițiile prezentate la etapa 29 1.

31 6. Deprotejarea grupării eterice sau silil-eterice se poate realiza într-o soluție apoasă a unui acid organic carboxilic, ca, de exemplu, acid acetic, oxalic, citric sau sulfonic, ca, de exemplu, acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau într-o soluție apoasă a unui acid anorganic, ca, de exemplu, 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 exemplu, metanol. Grupările 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 HF.piridină. Unele grupări eterice sau silileterice pot fi deprotejate selectiv cu catalizatori neutri, ca, de exemplu, sulfat de cupru, în mediu de acetonă-apă [Z.P. Tan et al., Chin, Chem. Lett, 11(9), 2000, 753-6],  $ZrCl_4$  în acetonitril (G.V.M. Sharma et al., Let. in Org. Chem, 2005, 2, 57-60) etc.

45 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 illustreze invenția.

# RO 129083 B1

În exemplele de mai jos au fost utilizați compușii enantiomerici ai celor cu configurația naturală sau compuși 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 ordinul 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 [ $\text{cm}^{-1}$ ], iar intensitatea benzilor prin w - slab, m - mediu, s - intens, vs - foarte intens.

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

## 1. Benzoat de 6-clor-3-oxo-2-oxa-biciclo[3.2.1]-oct-8-il-metil

100 g (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) clorură de benzoil. Soluția s-a agitat apoi la temperatura camerei 24 h, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0,1,  $R_{\text{fin}} = 0,52$ ,  $R_{\text{fin}} = 0,73$ ; acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{\text{fin}} = 0,25$ ,  $R_{\text{fin}} = 0,72$ ). Amestecul de reacție s-a turnat pe gheață pisată, s-au separat fazele, faza organică s-a spălat cu 1 L sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$ , s-a uscat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrat și concentrat la 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,  $[\alpha]_{\text{D}} = +54,39$ (1% în MeOH), IR: 1732 s, 1715 vs, 1467 w, 1352 m, 1323 m, 1312 w, 1285 s, 1273 s, 1233 m, 1191 w, 1169 s, 1122 s, 1070 w, 1040 m, 1024 m, 975 w, 953 w, 939 w, 706s,  $^1\text{H-RMN-400MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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-benzoat de 6-clor-3-oxo-2-oxa-biciclo[3.2.1]-oct-8-il-metil

19,05 g (0,1 M) enantiomer-I, dizolvate în 250 mL toluen și 150 mL piridină, au fost tratate cu 23,5 g clorură de *p*-nitrobenzoil, în condițiile reacției de mai sus, în prezența a 0,3 g DMAP (CSS:acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{\text{fin}} = 0,25$ ,  $R_{\text{fin}} = 0,62$ ); 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 sol. sat.  $\text{NaHCO}_3$ , 250 mL saramură uscată ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.), filtrată, concentrată până începe să cristalizeze, s-a adăugat puțin hexan și s-a lăsat să cristalizeze la t.c. S-a filtrat, rezultând 19,15 g produs pur, p.t. = 176,5...177,3°C,  $[\alpha]_{\text{D}} = +49,04^\circ$ (1% în THF), IR: 1720 vs, 1604 w, 1525 s, 1470 w, 1436 w, 1407 w, 1357 m, 1321 m, 1275 s, 1202 m, 1166 m, 1122 m, 1106 m, 1032 m, 1010w, 994 w, 972 w, 941 w, 910 w, 846 w, 716 m,  $^1\text{HRMN-400 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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%.

# RO 129083 B1

## 3. Acetat de 6-clor-3-oxo-2-oxa-biciclo[3.2.1]-oct-8-il-metil

3,8 g (20 mM) ( $\pm$ )-I, dizolvate în 30 mL piridină și 50 mL toluen, au fost acetilate în condițiile prezentate la punctual 2, cu 2,9 mL anhidridă acetică (CSS: acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1.  $R_{fin}$  = 0,25,  $R_{fin}$  = 0,60). Prin prelucrarea masei de reacție și cristalizare din acetat de etil-hexan, s-au obținut 3,6 g produs cristalizat, cu IR: 1722 vs, 1364 m, 1245 sll92m, 1167 s, 1116 m, 1028 s, 991 w, 967 w, 942 w, 927 w, 889 w,  $^1\text{H-RMN-400MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 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-cloro-3-hidroxi-2-hidroximetil-ciclopentil)-acetat de metil

La 106,75 g (0,56 M) 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,  $R_{fin}$  = 0,52,  $R_{fin}$  = 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); 1 g produs a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel, rezultând 0,96 g produs pur ent-**XV** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ), sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +45,50^\circ$  (c = 1% în THF), cu  $[\alpha]_D = +44,63^\circ$  (c = 1% în 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),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 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-cloro-3-hidroxi-2-hidroximetil-ciclopentil)-acetat de metil

572 mg (3 mM) 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 (randament cantitativ).

#### Exemplul 3. (5-cloro-3-hidroxi-2-hidroximetil-ciclopentil)-acetat de etil

1,91 g (10 mM) enantiomer-I s-au transformat în esterul etilic ent-**XV** ( $R^5 = \text{C}_2\text{H}_5$ ), în condițiile de reacție prezentate în exemplul 2 (20 mL etanol, 60 mg TsOH), rezultând, după purificarea cromatografică (ca în exemplul 1), 1,965 g (83,02%) produs pur sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +45,58^\circ$  (c = 1% în THF), IR: 3386 (br-s, 2980 m, 2935 m, 1710 vs, 1467 w, 1443 w, 1374 m, 1328 m, 1281 m, 1231 m, 1182 s, 1155 s, 1029 s,  $^1\text{H-RMN-400 MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}, J \text{ Hz})$ : 4,28 (dt, 1H, H-3, 4,9, ~7,0); 4,16 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 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,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 7,2),  $^{13}\text{C-RMN-100 MHz}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 173,09 (COO); 73,04 (C-3); 62,98 (C-2'); 61,06 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 60,76 (C-5); 54,95 (C-2); 46,36 (C-1); 43,79 (C-4); 36,43 (C-1'); 14,15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



# RO 129083 B1

## Exemplul 4. Benzoat de 3-cloro-5-hidroxi-2-metoxycarbonilmetil-ciclopentilmetil

136,45g (0,46295 moli) enantiomer-IX ( $R = C_6H_5$ ) s-au dizolvat în 580 mL  $CH_2Cl_2$  și 580 mL metanol th., s-au adăugat 2,8 g TsOH și s-a agitat la t.c. 2 zile, monitorizând reacția prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1;  $R_{fin} = 0,72$ ,  $R_{fin} = 0,62$ ; eluat de 2 ori:  $R_{fin} = 0,80$ ,  $R_{fin} = 0,72$ ). S-a neutralizat cu 4 g  $NaHCO_3$  solid, s-a concentrat la sec sub vid, concentratul s-a dizolvat în 600 mL  $CH_2Cl_2$ , soluția rezultată s-a spălat cu sol. sat.  $NaHCO_3$  (2x200mL), saramură (100mL), s-a uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec. (Apele au fost extrase cu 2x200 mL  $CH_2Cl_2$ .) 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 0,994 g produs pur, ent-XII ( $R = C_6H_5$ ), sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +24,16^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3464 brm, 2953 m, 1716 vs, 1473 m, 1442 m, 1439 m, 1379 w, 1315 w, 1269 vs, 1197 m, 1176 m, 1113 s, 1069 m, 1026 m, 710 s,  $^1H$ -RMN-300 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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,  $CH_3$ ); 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-75 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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 ( $CH_3$ ); 47,44 (C-1); 44,38 (C-4); 35,87 (C-1').

## Exemplul 5. 4-nitro-benzoat de 3-cloro-5-hidroxi-2-metoxycarbonilmetil-ciclopentilmetil

7,30 g (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., 0,13 g TsOH, t.c. 2 zile, CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1;  $R_{fin} = 0,62$ ,  $R_{fin} = 0,54$ )], rezultând 7,70 g produs (randament practic cantitativ) sub formă de lichid uleios; prin purificarea unui aliquot prin cromatografie pe coloana de silicagel, produsul pur a fost izolat izolat cu randament de 94,5%,  $[\alpha]_D = +21,15^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 2953w, 1721 vs, 1607 w, 1526 s, 1439 w, 1347 m 1320 w, 1269 vs, 1197 m, 1172 m, 1119 m, 1101 s, 1013 m 873 m, 845 m, 717 s,  $^1H$ -RMN-400 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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-100 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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 (C3); 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 (C1').

## Exemplul 6. (2-acetoximetil-5cloro-3-hidroxi-ciclopentil)-acetat de metil

465 mg (2 mM) ( $\pm$ )-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;  $R_{fin} = 0,55$ ,  $R_{fin} = 0,44$ )], 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: 3459 m, 2954 m, 1729 vs, 1439 m, 1366 m, 1229 s, 1175 ms, 1035 ms,  $^1H$ -RMN-400 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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-100 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,35; 171,09 (2COO); 72,86 (C-3); 64,56 (C-2'); 60,29 (C-5); 51,78 (CH,  $CH_3$ ); 51,50 (C-2); 47,28 (C-1); 44,02 (C-4); 35,88 (C-1'); 20,81 ( $CH_3CO$ ).

# RO 129083 B1

1 **Exemplul 7.** [2-(*terț*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-acetat  
de metil

3 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 (0,644 M) imidazol, soluția s-a răcit pe baie de gheață și apă, apoi s-a picurat o soluție  
5 de 82,1 g (0,545 M) 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,  $R_{fin} = 0,13$ ,  
7  $R_{fin} = 0,65$ ). S-a filtrat clorhidratul de imidazol, s-a spălat pe filtru cu 2x200mL  $CH_2Cl_2$  s-a  
turnat sub agitare energică peste 500 mL soluție saturată  $NaHCO_3$  la care s-au mai adăugat  
9 30 g bicarbonat de sodium solid, s-a agitat 15 min, s-au separate fazele, faza organică s-a  
spălat cu 300 mL soluție saturată  $NaHCO_3$ , s-a uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la  
11 sec. Au rezultat 183,2 g produs brut, care conține ~ 5% produs *bis*-protejat *ent*-XIX ( $R^5 =$   
 $CH_3$ ,  $R^6 = R^4 = TBDMS$ ). O porție de 1,55 g s-a purificat pe o coloană de silicagel (eluent  
13 hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 1,187 g produs pur *ent*-XVI ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = TBDMS$ ),  
sub formă de lichid uleios, cu  $[\alpha]_D = +22,26^\circ$  (c=1% în THF), IR: 3435 brm, 2955 s, 2932 s,  
15 2889 m, 2859 s, 1740 s, 1473 m, 1440 m, 1414 w, 1390 w, 1363 w, 1333 w, 1299 w, 1254 s,  
1180 m, 1156 s, 1085 s, 1008 w, 982 m, 835 vs, 815 m, 777 s, 669 w,  $^1H$ -RMN-300 MHz  
17 ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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,  $CH_3$ ); 3,58 (dd, 1H, H-2', 7,7, 9,9); 2,61 (dd, 1H, H-1', 6,0, 15,7); 2,53  
19 (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,  $CH_3C$ ); 0,07; 0,06  
21 (2s, 6H,  $CH_3Si$ ),  $^{13}C$ -RMN-75MHz( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,68 (COO); 74,68 (C-3); 64,90 (C-2');  
60,98 (C-5); 54,50 (C-2); 51,84 ( $CH_3$ ); 47,03 (C-1); 44,03 (C-4); 36,23 (C-1'); 25,99 ( $CH_3C$ );  
23 18,33 ( $CCH_3$ ); -5,39 (2 $CH_3Si$ ).

25 **Exemplul 8.** [2-(*terț*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-acetat  
de etil

27 1,35 g (5,7 mM) Cloroester *ent*-XV ( $R^5 = C_2H_5$ ) au fost siliate în condițiile prezentate  
la exemplul 7, în 10 mL  $CH_2Cl_2$  cu 504 mg imidazol și 1,095 g (7,26 mM) clorură de *t*-  
butildimetilsilil în 3 mL  $CH_2Cl_2$  [CSS: (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{fin} = 0,13$ ,  
29  $R_{fin} = 0,69$ )]. Au rezultat 1,7922 g produs pur uleios (89,6%), cu  $[\alpha]_D = +22,98^\circ$  (c=1% în  
THF), IR: 3407b m, 2954 s, 2931 vs, 2889 m, 2858 s, 1733 s, 1715 s, 1469 m, 1443 w,  
31 1378 m, 1329 m, 1253 m, 1183 m, 1154 m, 1084 s, 1034 m, 982 w, 833 vs, 775 s,  $^1H$ -RMN-  
300 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 4,24 (dt, 1H, H-3, 4,7, 6,6); 4,19 (m, 1H, H-5); 4,16 (q, 2H,  
33  $CH_2CH_3$ , 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,  
35 6,0); 2,14 (ddd, 1H, H-4, 6,6, 7,7, 13,7); 1,82 (m, 1H, H-2); 1,27 (t, 3H,  $CH_2C_3$ , 7,1); 0,89 (s,  
9H,  $CH_3C$ ); 0,07; 0,06 (2s, 6H,  $CH_3Si$ );  $^{13}C$ -RMN-75 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,24 (COO);  
37 74,62 (C-3); 64,91 (C-2'); 60,97 (C-5); 60,77 ( $CH_2CH_3$ ); 54,40 (C-2); 60,77 ( $CH_2CH_3$ ); 46,97  
(C-1); 43,95 (C-4); 36,48 (C-1'); 25,94 ( $CH_3C$ ); 18,26 ( $CCH_3$ ); 14,27 ( $CH_3CH_2$ ); -5,47  
39 (2 $CH_3Si$ ).

41 **Exemplul 9.** (5-cloro-3-hidroxi-2-tritiloximetil-ciclopentil)-acetat de metil

43 50 mM cloroester *ent*-XV ( $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 200 mL  $CH_2Cl_2$  și 20 mL piridină,  
apoi s-au adăugat în porții 16,14 g (55 mM) clorură de tritil 95% în decurs de 1 h. S-a agitat  
45 peste noapte la t.c. monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Hexan-acetat de etil-acid acetic,  
5:2:0,1,  $R_{bis-Tr} = 0,53$ ,  $R_{mono-Tr} = 0,26$ ). În reacție s-a format și puțin produs *bis*-tritilat, *ent*-XIX  
( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = R^4 = Tr$ ). Amestecul de reacție a fost turnat peste 300 mL sol. sat.  $NaHCO_3$   
și 100 g gheață, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza organică s-a uscat ( $Na_2SO_4$  anh.),  
47 s-a concentrat la sec, s-a coevaporat cu toluen, iar produsul brut a fost purificat prin

# RO 129083 B1

cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 2,30 g (6,50%) produs *bis*-tritolat, sub formă de ulei, ent-**XIX** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = R^4 = Tr$ ), cu  $[\alpha]_D = +21,67^\circ$  ( $c=1\%$  în THF),  $^1H$ -RMN-300 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 7,42-7,24 (m, 30H, H-aromatic); 4,22-4,15 (m, 2H, H-3-5); 3,59 (s, 3H,  $CH_3$ ); 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),  $^{13}C$ -RMN-75MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,52 (COO); 143,84 (Cq); 128,74 (C-m); 128,06 (C-o); 127,31 (C-p); 87,25 (C-tritol); 74,47 (C-3); 65,15 (C-2'); 60,68 (C-5); 52,74 (C-2); 51,81 ( $CH_3$ ); 47,50 (C-1); 43,96 (C-4); 36,05 (C-1') și 19,78 g (85,01%) produs mono-tritolat ent-**XVI** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = Tr$ ), cu  $[\alpha]_D = +14,63^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3452 b-w, 3087 m, 3059 m, 3027 m, 2952 s, 2925 s, 2868 m, 1736 vs, 1490 m, 1445 s, 1377 w, 1221 m, 1178 m, 1154 m, 1070 s, 1032 m, 1000 m, 899 w, 764 m, 746 m, 699 vs, 631 m,  $^1H$ -RMN-400 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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,  $CH_3$ ); 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),  $^{13}C$ -RMN-100MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,38 (COO); 143,71 (Cq); 128,60 (C-m); 127,93 (C-o); 127,18 (C-p); 87,12 (C-tritol); 74,34 (C-3); 65,02 (C-2'); 60,54 (C-5); 52,61 (C-2); 51,69 ( $CH_3$ ); 47,37 (C-1); 43,82 (C-4); 35,91 (C-1'),

**Exemplul 10.** (5-cloro-3-tritiloxi-2-tritiloximetil-ciclopentil)-acetat de metil 19  
2,23 g (10 mM) Cloroester ent-**XV** ( $R^5 = CH_3$ ) au fost tritilate în condițiile prezentate în exemplul 9 cu 5,58 g (20 mM) clorură de tritol și 0,3 g DMAP; după purificarea cromatografică, au rezultat 5,89 g (83,3%) produs *bis*-tritolat ent-**XIX** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = R^4 = Tr$ ). 21

**Exemplul 11.** Benzoat de 5-(terț-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-2-metoxi-carbonil-metil-ciclopentilmetil 23  
150,5 g (0,46055 M) ent-**XII** ( $R = C_6H_5$ ,  $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 680 mL  $CH_2Cl_2$ , s-au adăugat 43,9 g (0,6448 M) imidazol, apoi s-a picurat la t.c. o soluție de 84,36 g (0,56 M) clorură de *t*-butildimetilsilil în 100 mL  $CH_2Cl_2$  în 50 min (vasele au fost spălate apoi cu 100 mL  $CH_2Cl_2$ ). S-a continuat agitarea peste noapte, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{fin} = 0,62$ ,  $R_{fin} = 0,85$ ). S-a filtrat clorhidratul de imidazol rezultat în reacție, s-a spălat pe filtru cu 2x200 mL  $CH_2Cl_2$ , soluțiile diclormetanice reunite s-au spălat cu 500 mL sol. sat.  $NaHCO_3$ , s-au uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec. (Apele au fost extrase cu 500 mL  $CH_2Cl_2$ .) 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 1,048 g produs pur, ent-**XIII** ( $R = C_6H_5$ ,  $R^4 = TBDMS$ ,  $R^5 = CH_3$ ) sub formă de ulei, cu  $[\alpha]_D = +30,49^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 2953 s, 2931 s, 2895 m, 2857 m, 1721 vs, 1467 w, 1451 w, 1438 w, 1375 w, 1315 w, 1269 vs, 1175 m, 1097 s, 1069 m, 1026 m, 833 s, 776 s, 710 s,  $^1H$ -RMN-300 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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,  $CH_3$ ); 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),  $^{13}C$ -RMN-75MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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 ( $CH_3$ ); 47.04 (C-1); 44.81 (C-4); 37.23 (C-1'); 25.85 ( $CH_3C$ ); 18.00 ( $CCH_3$ ); -4.59, -4.75 ( $2CH_3Si$ ). 45

# RO 129083 B1

1 **Exemplul 12.** *Benzoat de 3-cloro-2-metoxicarbonilmetil-5- (tetrahidropiran-2-iloxi)-*  
2 *ciclopentilmetil*

3 48.75 mM ent-**XII** ( $R = C_6H_5$ ,  $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 150 mL  $CH_2Cl_2$ , s-au adăugat  
4 50 mg TsOH, apoi s-au picurat 5,5 mL (5,07 g; 60,28 mM) DHP în decurs de 30 min. S-a  
5 continuat agitarea peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-  
6 hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{fin} = 0,40$ ,  $R_{fin} = 0,59$ ). S-a spălat amestecul de reacție cu  
7 2x100 mL sol. sat.  $NaHCO_3$ , s-a uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec rezultând  
8 21,9 g produs brut, sub formă de ulei, din care s-au oprit 0,52 g pentru purificare  
9 cromatografică și analiza produsului pur, iar restul a fost utilizat ca atare la reacția următoare.  
10 Produsul pur a avut:  $[\alpha]_D = ^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 2947m, 1718 vs, 1451 w, 1439 w, 1380 w,  
11 1351 w, 1314 w, 1269 s, 1200 w, 1177 w, 1156 w, 1114 m, 1071 m, 1022 m, 969 w, 710 m,  
12  $^1H$ -RMN-300MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 8.05 (d, 2H, H-o, 7.4); 7.57 (tt 1H, H-p, 1.4, 7.4);  
13 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,  
14 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,  
15 1.5H, H-5, 0.5H-3); 3.84 (m, 1H, H-5''); 3.67; 3.66 (2s, 3H,  $CH_3$ ); 3.44 (m, 1H, H-5''); 2.73 (dt,  
16 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);  
17 1.83-1.63 (m 2H, H-4'', H-2''); 1.56-1.44 (m, 4H, 2H-3'', H-2'', H-4'',  $^{13}C$ -RMN-75MHz ( $CDCl_3$ ,  
18  $\delta$  ppm): 172.14; 172.09 (COO); 166.42; 166.37 (PhCO); 133.12; 133.04 (C-p); 130.05;  
19 129.95 (C-q); 129.61 (C-o); 128.45; 128.41 (C-m); 98.80; 97.03 (C-1''); 76.36; 76.01 (C-3);  
20 65.06; 64.83 (C-2''); 63.05; 62.32 (C-5''); 61.05; 60.77 (C-5); 51.75; 51.71 ( $CH_3$ ); 50.06; 49.85  
21 (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'');  
22 19.85; 19.35 (C-2'').

23 **Exemplul 13.** *4-Nitrobenzoat de 3-cloro-2-metoxicarbonilmetil-5- (tetrahidropiran-2-*  
24 *iloxi)-ciclopentilmetil*

25 1,07 g (3 mM) cloroester ent-**XII** ( $R = C_6H_4NO_2-p$ ), s-au transformat în THP-derivatul  
26 ent-**XIII** ( $R = C_6H_4NO_2-p$ ,  $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = THP$ ), ca în exemplul 12 [20 mL  $CH_2Cl_2$ , 30 mg  
27 TsOH, 0.3 mL DHP, agitat peste noapte la t.c., monitorizând sfârșitul reacției prin CSS  
28 (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{fin} = 0.55$ ,  $R_{fin} = 0.80$ )]. Produsul brut de reacție  
29 a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil,  
30 2:1), rezultând 1,26 g (95,4%) produs pur sub formă de ulei,  $[\alpha]_D = +18,10^\circ$  ( $c=1\%$  în THF),  
31 IR: 2947 m, 1725 vs, 1607 w, 1527 s, 1439 w, 1347 m, 1320 w, 1270 vs, 1199 w, 1178 w,  
32 1156 w, 1117 m, 1102 m, 1076 m, 1032 m, 1015 m, 968 w, 916 w, 871 w, 718 m,  $^1H$ -RMN-  
33 400 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 8,30 (d, 2H, H-m, 8.8); 8.23 (d, 2H, H-o, 8.8); 4.64 (m, 0.5H,  
34 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);  
35 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,  
36 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,  $CH_3$ ); 3.44  
37 (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,  
38 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  
39 (m, 2H, H-2, H-2'', H-4''); 1.58-1.43 (m, 4H, H-2'', 2H-3'', H-4''),  $^{13}C$ -RMN-100 MHz ( $CDCl_3$ ,  
40  $\delta$  ppm): 172.11, 172.10 (COO); 164.58; 164.55 (PhCO); 150.72 (C-P); 135.47; 135.35 (C-q);  
41 130.79 (C-o); 123.63; 123.58 (C-m); 98.45; 97.47 (C-1''); 78.07; 76.30 (C-3); 66.03; 65.82  
42 (C-2''); 62.84; 62.68 (C-5''); 61.10; 60.74 (C-5); 51.84; 51.82 ( $CH_3$ ); 50.08; 49.69 (C-2); 46.99;  
43 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'');  
44 19.63, 19.55 (C-2'').

45 **Exemplul 14.** *[2-(terț-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-cloro-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-*  
46 *ciclopentil]-acetat de metil*

47 3,51 g (10 mM) ent-**XVI** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = TBDMS$ ) s-au dizolvat în 40 mL  $CH_2Cl_2$ , s-au  
48 adăugat 100 mg TsOH.Py, apoi 1,06 mL dihidropiran și s-a agitat peste noapte la t.c,  
49 monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:4:0,1,  $R_{fin} = 0.65$ ,  
 $R_{fin} = 0.82$ ). S-au adăugat 40 mL sol. sat.  $NaHCO_3$ , s-au separate fazele, faza organică

# RO 129083 B1

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** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = THP$ ,  $R^4 = TBDMS$ ), cu  $[\alpha]_D^{25} = +27,79^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 2950 vs, 2900 m, 2857 s, 1739 vs, 1469 w, 1438 m, 1386 w, 1351 w, 1254 s, 1200 m, 1179 m, 1154 m, 1116 s, 1077 vs, 1034 s, 1029 s, 970 m, 868 w, 833 vs, 813 m, 776 s,  $^1H$ -RMN- 400 MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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,  $CH_3$ ); 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,  $CH_3C$ ); 0,06; 0,05 (2s, 6H,  $CH_3Si$ );  $^{13}C$ -RMN-100MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  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); 53,14, 52,85 (C-2); 51,58; 51,54 ( $CH_3$ ); 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 ( $CH_3C$ ); 25,45, 25,43 (C-3''); 20,00, 19,41 (C-2''); 18,26 ( $CCH_3$ ); -5,50, -5,53 ( $2CH_3Si$ ).

**Exemplul 15.** [2-(*terț-butil-dimetil-silaniloximetil*)-5-cloro-3-tritiloxi-ciclopentil]-acetat de metil

3,581 g (10.86 mM) ent-**XVI** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^4 = TBDMS$ ) s-au tritilat în condițiile prezentate la exemplul 9, în 80 mL  $CH_2Cl_2$  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,  $R_{fin} = 0,27$ ,  $R_{fin} = 0,69$ ). Prin prelucrare similară, s-au obținut 9,16 g 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** ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = Tritil$ ,  $R^4 = TBDMS$ ), sub formă de ulei. Un aliquot a fost purificat cromatografic pentru analize, produsul pur având  $[\alpha]_D^{25} = +20,96^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3087 w, 3060 w, 3026 w, 2952 s, 2930 s, 2886 m, 2856 s, 1738 vs, 1491 w, 1469 w, 1446 m, 1360 w, 1252 s, 1179 m, 1152 m, 1117 m, 1080 s, 1025 s, 984 w, 910 w, 833 s, 811 w, 774 s, 762 s, 746 m, 700 vs, 631 m,  $^1H$ -RMN-300MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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,  $CH_3$ ); 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,  $CH_3C$ ); -0,11; -0,07 (2s, 6H,  $CH_3Si$ ),  $^{13}C$ -RMN-75MHz ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172,74 (COO); 144,82 (C-q); 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 ( $CH_3$ ); 46,48 (C-1); 43,60 (C-4); 37,28 (C-1'); 25,93 ( $CH_3C$ ); 18,27 ( $CCH_3$ ); -5,49; -5,56 ( $2CH_3Si$ ).

## Sinteze derivați LAC mono si disubstituiți

**Exemplul 16.** 5-(*terț-butil-dimetil-silaniloxi*)-4-hidroxi-metil-hexahidro-ciclopenta [b] furan-2-ona

47,77 mM ent-**XIII** ( $R = C_6H_5$ ,  $R^4 = TBDMS$ ,  $R^5 = CH_3$ ) s-au dizolvat în 130 mL metanol th., apoi s-a picurat la t.c. o soluție de 2,5 echivalenți (4,80 g; 120 mM) 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 (2x80 mL), s-au uscat ( $Na_2SO_4$  anh.), filtrat și concentrat la sec.

# RO 129083 B1

1 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 lăsat să cristalizeze la t.c.  
3 Au rezultat 12.71 g (92.9%) produs cristalizat ent-**XIV** ( $R^4 = \text{TBDMS}$ ), cu p.t = 68.6-70.4°C,  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +56.12° (c= 1% în THF), IR: 3466 s, 2933 s, 2896 s, 2857 s, 1741 vs, 1467 w, 1385  
5 w, 1353 w, 1295 m, 1250 w, 1169 m, 1118 s, 1061 w, 1011 m, 955 s, 894 w, 859 m, 830 s,  
7 773 s, <sup>1</sup>H-RMN-400MHz (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  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);  
9 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<sub>3</sub>C); 0.07 (s, 6H,  
11 CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-100MHz (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  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<sub>3</sub>C); 17.91 (CH<sub>3</sub>C); -4.63,  
-5.02 (CH<sub>3</sub>Si),

13 **Exemplul 17.** 4-(*terț*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-hidroxi-hexahidro-ciclopenta [b]  
furan-2-ona

15 180,7 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 45,3 g NaOH (1,133 M) în 283 mL apă  
17 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  
19 metanolul sub vid, s-au adăugat 500 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s-a acidulat în continuare la pH~4, s-au  
separat fazele, faza organică s-a spălat cu 250 mL saramură, s-a uscat și s-a concentrat la  
21 sec. Au rezultat 135,13 g (91,62%) produs ce a fost utilizat ca atare în reacția următoare.  
Un aliqout a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (hexan-acetat  
23 de etil, 1:1), obținând produsul pur sub formă de ulei, care în timp cristalizează, cu [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> =  
+31,50° (c=1% în THF), <sup>1</sup>H-RMN-300MHz (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, J Hz): 4.92 (dt 1H, H-6a, 2.8, 7.0);  
25 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,  
27 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>,  $\delta$  ppm): 177.19 (C-2); 83.89 (C-6a); 75.65 (C-5); 64.04 (C-4'); 55.34 (C-4); 40.88 (C-  
29 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).

În faza apoasă rămâne lactonalcoolul Corey deprotejat la grupa de alcool primar,  
31 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  
33 coevaporat cu alcool etilic, și ent-LAC a fost cristalizat din alcool etilic, rezultând 3,5 g  
(~3.9%) produs cristalizat, identic cromatografic cu produsul standard.

35 **Exemplul 18.** 5-hidroxi-4-tritiloximetil-hexahidro-ciclopenta[b]furan-2-ona

4,32 g (9,29 mM) ent-**XVI**, dizolvate în 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> și 50 mL metanol au fost tratate  
37 cu 35 mL NaOH 1 N sub agitare energetică. S-a continuat agitarea, monitorizând sfârșitul  
reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.30$ ,  $R_{f \text{ fin}} = 0.00$ ). Prin  
39 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 având p.t. 106.5-107.9°C,  
41 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +18,3° (c=1% în THF), IR: 3470 m, 3434 m, 2947 w, 2922 m, 2900 w, 2863 w,  
1739 vs, 1489 m, 1445 m, 1377 w, 1311 m, 1208 s, 1156 w, 1111 w, 1087 m, 1070 s,  
43 1034 s, 970 m, 898 w, 773 m, 755 m, 702 s, 633 m, <sup>1</sup>H-RMN-400 MHz (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  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  
45 (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  
47 (ddd, 1H, H-6, 2.7, 6.3, 14.6), <sup>13</sup>C-RMN-100 MHz (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 177.05 (C-2); 143.69  
(3C-q); 128.64 (6C-m); 128.1 (6C-o); 127.39 (3C-p); 87.32 (2C-tritil); 83.40 (C-6a); 75.67  
49 (C-5); 64.51 (C-4'); 53.58 (C-4); 40.61 (C-3a); 40.08 (C-6); 35.33 (C-3),

# RO 129083 B1

## Exemplul 19. 5-tritiloxi-4-tritiloximetil-hexahidro-ciclopenta[b]furan-2-ona

2,03 g (2.87 mM) ent-**XIX** ( $R^4 = R^6 = \text{Tritil}$ ), dizolvate în 50 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  și 50 mL metanol au fost tratate cu 17,6 mL NaOH 1N sub agitare energetică. S-a continuat agitarea, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:2:0.1,  $R_{f \text{ in}} = 0.52$ ,  $R_{f \text{ fin}} = 0.00$ ). Prin prelucrarea amestecului de reacție ca la exemplul 16, au rezultat 1,77 g (90,3%) produs pur, care a fost cristalizat din acetat de etil-hexan, produsul cristalizat având p.t. 185.1-187.3°C,  $[\alpha]_D = +31.50^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3087 w, 3066 w, 3028 w, 2930 w, 2908 w, 2868 w, 1766 vs, 1489 s, 1446 s, 1414 w, 1313 w, 1218 w, 1176 s, 1154 m, 1073 s, 1047 s, 1014 s, 981 w, 938 w, 900 w, 767 m, 746 s, 699 vs, 647 w, 631 m,  $^1\text{H-RMN-400MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.69 (C-2); 144.56; 143.84 (6C-q); 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-(terț-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-tritiloxi-hexahidro-ciclopenta[b]furan-2-ona

1,63 g (27,48 mM) ent-**XIX** ( $R^5 = \text{CH}_3$ ,  $R^6 = \text{Tritil}$ ,  $R^4 = \text{TBDMS}$ ), 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  $[\alpha]_D = +37,05^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3069 w, 3033 w, 2953 m, 2930 m, 2887 w, 2857 m, 1768 vs, 1491 w, 1469 w, 1415 w, 1362 w, 1254 w, 1215 w, 1179 m, 1098 m, 1057 m, 1023 m, 908 m, 834 s, 774 s, 729 s, 701 vs, 647 w, 630 w,  $^1\text{H-RMN-300 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J 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),  $^{13}\text{C-RMN-75MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.63 (C-2); 144.61 (3C-q), 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** ( $R^4 = \text{THP}$ ) din cloroesterul benzoilat ent-**XIII** ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ , $R^4 = \text{THP}$ , $R^5 = \text{CH}_3$ )

(~ 47,6 mM) ent-**XIII** ( $R = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^4 = \text{THP}$ ) 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  $[\alpha]_D = 36.20^\circ$  ( $c=1\%$  în THF), IR: 3446 br m, 2941 s, 2871 m, 1757 vs, 1351 m, 1178 m, 1132 m, 1117 m, 1073 m, 1020 s, 973 m, 956 m, 912 w, 868 w, 811 w, 681 w,  $^1\text{H-RMN-400 MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, J Hz): 4.96 (dt, 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"),  $^{13}\text{C-RMN-100MHz}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.32 (C-2); 98.46, 97.63 (C-1"); 84.18, 83.58

# RO 129083 B1

1 (C-6a); 79.86, 78.11 (C-5); 63.51, 62.75 (C-5''); 62,71, 62.20 (C-4i); 54.39, 54.08 (C-4);  
3 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'').

5 **Exemplul 22.** *Sinteza ent-LAC -5-THP, ent-XIV (R<sup>4</sup> = THP) din cloroesterul p-nitro-  
benzoat ent-XIII (R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> = THP, R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>)*

7 0,72 g (~1.64 mM) ent-XIII (R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> = THP, R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>) au fost transformate  
în ent-LAC-5-THP, ent-XIV (R<sup>4</sup> = 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.

9 **Exemplul 23.** *Benzoat de 4-(terț-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-oxo-hexahidro-ciclo-  
penta[b]furan-5-il*

11 0,195 M ent-XVII (R<sup>4</sup> = 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  
13 (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<sub>f in</sub> = 0.14, R<sub>f fin</sub> = 0.32). S-a  
15 prelucrat ca la lactona benzoilată IX (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), iar produsul brut a fost cristalizat din hexan,  
rezultând 62,19 g (81.65%) produs pur. Soluțiile mume s-au purificat prin cromatografie  
17 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, [α]<sub>D</sub> = +80,95° (c=1% în THF), IR: 2954 m,  
19 2929 m, 2885 w, 2856 w, 1771 vs, 1714 vs, 1451 w, 1413 w, 1357 w, 1332 w, 1260 s,  
1213 w, 1177 m, 1096 s, 1062 m, 986 m, 936 w, 883 m, 833 ms, 787 m, 761 w, 711 s, <sup>1</sup>H-  
21 RMN-300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, JHz): 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',  
23 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, CH<sub>3</sub>C); 0.04 (s, 6H,  
25 CH<sub>3</sub>Si), <sup>13</sup>C-RMN-75MHz (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 176.94 (C-2); 166.17 (PhCO); 133.30 (C-p); 129.95  
(C-q); 129.76 (C-o); 128.61 (C-m); 85.50 (C-6a); 78.85 (C-5); 63.54 (C-4'); 55.23 (H-4); 40.68  
27 (H-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).

29 **Exemplul 24.** *Benzoat de 4-hidroximetil-2-oxo-hexahidro-ciclopenta[b]furan-5-il*

31 67,19 g (0,172 M) ent-XVIII (R<sup>4</sup> = TBDMS, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) s-au dizolvat în 1 L acetonă  
(KPG 1,5 L), s-a adăugat o soluție de 8,6 g CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O în 86 mL apă și soluția s-a încălzit  
33 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 silanolului), s-a  
35 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  
37 (79,16%), p.t. = 116.6...118.8°C (soluțiile mume, ce mai conțin produs, au fost purificate  
cromatografic, rezultând încă 7.05 g ent-V (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); randament total 92.4%) cu [α]<sub>D</sub> =  
39 +107,30° (c=1% în 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 (t, 1H, H-6a,  
41 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,  
43 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  
45 (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).

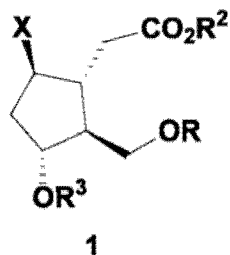
47 **Exemplul 25.** *Lactonalcool Corey V (R = H) 50 mmoli ent-Cloroester XV s-au  
dizolvat în 135 mL metanol, s-a picurat o soluție de 5 g NaOH în 32 mL apă și s-a agitat la  
temperatura camerei 2 h. Metanolul a fost distilat la presiune redusă, s-a acidulat la pH ~4  
49 cu HCl, s-a agitat 2 h, s-a concentrat, coevaporat cu etanol, iar produsul a fost extras cu  
etanol la cald. Produsul brut (9,2 g) a fost cristalizat din etanol, produsul cristalizat având  
51 p.t., [α]<sub>D</sub>, IR, <sup>1</sup>H și <sup>13</sup>C-RMN similar cu cele publicate în literatură.*



# RO 129083 B1

## Revendicări

1. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri (+)-, respectiv (-)-corespunzatori, cu formula 1:



în care:

X este un atom de Cl, F, Br sau I

R este = H, COR<sup>1</sup> sau R<sup>4</sup>,

unde:

R<sup>1</sup> este un radical fenil, 1-naftil, 2-naftil sau fenil substituit cu:

a) un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare 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 grupări din cele menționate la punctul a).

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

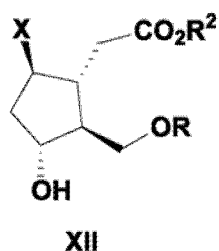
R<sup>2</sup> este un radical alchil, cu 1...5 atomi de carbon cu catena liniară sau ramificată, sau substituită cu 1...5 atomi de halogen, ca, de exemplu, clor, fluor.

R<sup>3</sup> este H, R<sup>4</sup> sau R<sup>5</sup>,

R<sup>4</sup> este o grupare eterică, ca, de exemplu, tetrahidropirani, 4-metoxipirani, tetrahidrofurani, α-etoxietil, α-etoxi-izobutil etc., tritol sau tritol substituit la una, două sau trei grupări fenil cu un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, sau silil-eterică, ca, de exemplu, *tert*-butil-dimetilsilil, *tert*-butil-difenilsilil, dimetil-texil-silil, trietilsilil, trifenilsilil, tribenzilsilil etc.,

R<sup>5</sup> este o grupare eterică, tritol substituit sau nu, sau o grupare silileterică identică sau diferită de R<sup>4</sup>.

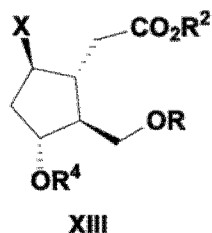
2. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri, cu formula XII:



conform revendicării 1, în care:

X, R și R<sup>2</sup> au semnificația de la revendicarea 1.

3. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri, cu formula XIII:



conform revendicării 1, în care:

X, R, R<sup>2</sup> și R<sup>4</sup> au semnificația de la revendicarea 1.

# RO 129083 B1

1 4. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri, cu formula **XV**:



conform revendicării 1, în care:

9 X și R<sup>2</sup> au semnificația de la revendicarea 1.

11 5. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri, cu formula **XVI**:



19 conform revendicării 1, în care:

21 X, R<sup>2</sup> și R<sup>4</sup> au semnificația de la revendicarea 1.

23 6. Intermediari haloesterici, racemici sau enantiomeric puri, cu formula **XIX**:



conform revendicării 1, în care:

31 X, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> au semnificația de la revendicarea 1.

33 7. Procedeu pentru obținerea intermediarilor definiți în formula 1 din intermediarii δ-lactonici I, prin protejarea inițială a grupării alcoolice cu o grupare arilester sau alchilester la compuşii IX, și care cuprinde etapele:

35 a) alcooliza δ-lactonalcoolului IX, în care X și R = COR<sup>1</sup> au semnificația conform  
37 revendicărilor 1 și 2, cu un alcool R<sup>2</sup>OH, cu R<sup>2</sup> conform revendicărilor 1 și 2, singur sau în  
39 prezența unui cosolvent inert, ca, de exemplu, toluen, xilen, diclormetan, dicloretan,  
41 cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic,  
43 metil-*tert*-butileter, dimetoxietan etc., de preferat diclormetan, 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 exemplu, acid benzensulfonic, acid *p*-  
toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, nafion etc., la  
temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux, sub agitare moderată la un timp  
determinat prin CSS;

45 b) neutralizarea catalizatorului și izolarea haloesterilor 1 cu randament ridicat, în care  
X, R<sup>2</sup> și R au semnificațiile din revendicarea 1 sau 2.

# RO 129083 B1

8. Procedeu pentru obținerea intermediarilor **XV** din intermediarul  $\delta$ -lactonic **I**, care cuprinde etapele: 1
- a) alcooliza  $\delta$ -lactonalcoolului **I**, în care **X** are semnificația din revendicarea 1 sau 4, cu un alcool  $R^2OH$ , cu  $R^2$  conform revendicărilor 1 și 4, în prezența unui catalizator acid, de preferat un catalizator sulfonic organic, ca, de exemplu, acid benzensulfonic, acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, nafion etc., la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și reflux, de preferat la reflux, sub agitare moderată la un timp determinat prin CSS; 3 5 7
- b) neutralizarea catalizatorului și izolarea haloesterilor **XV**, în care **X**,  $R^2$  au semnificațiile din revendicarea 1 sau 4. 9
9. Procedeu pentru obținerea intermediarilor haloesterici **XIII** din intermediarii **XII**, în care **X**, **R**,  $R^2$  și  $R^4$  au semnificațiile din revendicarea 1 sau 3, care cuprinde: 11
- a) eterificarea grupării de alcool secundar într-un solvent inert, ca, de exemplu, toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*terț*-butileter, dimetoxietan etc., 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...10 atomi de carbon, de preferință 2...4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3...10 atomi de carbon, de preferință 3...5 atomi de carbon, în prezența unui acid organic sulfonic ca, de exemplu, acid benzensulfonic, acid *p*-toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau carboxilic, ca, de exemplu, acid oxalic, trifluoracetic, tricloracetic, sau a unei sări a acestora cu o bază organică terțiară ca piridină, trietilamină, ca, de exemplu, tosilatul de piridiniu, la temperaturi cuprinse între 0 și 50°C, de preferință între 15 și 30°C, sau 13 15 17 19 21 23
- b) sililarea grupării de alcool secundar a intermediarilor haloesterici **XII** într-un solvent inert, de preferat diclorometan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, cum ar fi piridină, trietilamină, imidazol, cu un trialchil-, triaril- sau aril-alchil-halogeno-silan (halogen: clor, brom), de preferat clorosilan, ca, de exemplu, *terț*-butil-dimetilclorosilan, *terț*-butil-difenilclorsilan, dimetil-texil-clorsilan, trietilclorosilan, trifenilclorosilan, tribenzilclorosilan, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20 și 60°C, de preferință între 0 și 30°C, sau 25 27 29
- c) eterificarea grupării de alcool secundar a intermediarilor haloesterici **XII** cu o grupare tritil sau tritil substituită la una, două sau trei grupări fenil cu un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, în prezența unei baze organice terțiare, cum ar fi piridină, trietilamină, cu sau fără un cosolvent inert, cu clorura de tritil corespunzătoare, cu sau fără catalizator DMAP, la temperaturi cuprinse între 0 și 60°C, de preferință între 0 și 30°C. 31 33 35
10. Procedeu pentru obținerea intermediarilor haloesterici **XVI** din intermediarii **XV**, în care **X**,  $R^2$  și  $R^4$  au semnificațiile din revendicarea 1 sau 5, care cuprinde protejarea selectivă a grupării de alcool primar cu o grupare silil-eterică voluminoasă, prin reacția cu *terț*-butildimetil clorsilan, *terț*-butildifenil clorsilan, dimetiltexil clorsilan, trifenil clorsilan, tribenzil clorsilan etc., într-un solvent inert, ca, de exemplu, toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*terț*-butileter, dimetoxietan etc., de preferat diclorometan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, de exemplu, piridină, trietilamină, imidazol, cu sau fără catalizator DMAP, la temperaturi cuprinse între 0 și 60°C, sau o grupare tritil 37 39 41 43 45

# RO 129083 B1

1 nesubstituită sau substituită la una, două sau trei grupări fenil cu un atom de halogen (Cl, Br,  
3 F sau I), o grupare nitro, CN, hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, în prezența unei baze organice  
5 terțiare, de exemplu, piridină, trietilamină, cu sau fără un cosolvent inert, cu clorura de tritil  
corespunzătoare, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0 și 60°C, de  
preferință între 0 și 30°C.

7 11. Procedeu pentru obținerea intermediarilor haloesterici **XIX** din intermediarii **XVI**,  
în care X, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> și R<sup>5</sup> au semnificațiile din revendicarea 1 sau 6, iar R<sup>5</sup> poate fi o grupare  
eterică, silil-eterică sau tritil identică sau diferită de R<sup>4</sup>, care cuprinde etapele de:

9 a) *eterificare* a intermediarilor **XV** sau **XVI** într-un solvent inert, ca, de exemplu,  
11 toluen, xilen, diclormetan, diclorețan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter  
etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*terț*-butileter, dimetoxietan etc., de preferat  
13 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...10 atomi de carbon, de preferință  
15 2...4 atomi de carbon, sau ramificat cu 3...10 atomi de carbon, de preferință 3...5 atomi de  
carbon, în prezența unui acid organic sulfonic ca, de exemplu, acid benzensulfonic, acid *p*-  
17 toluensulfonic, rășină schimbătoare de ioni puternic acidă în forma H, sau carboxilic, ca, de  
exemplu, acid oxalic, trifluoracetic, tricloracetic, sau a unei sări a acestora cu o bază  
19 organică terțiară ca piridină, trietilamină, ca, de exemplu, tosilatul de piridiniu, la temperaturi  
cuprinse între 0 și 50°C, de preferință între 15 și 30°C, sau

21 b) *eterificare* a intermediarilor **XV** sau **XVI** cu o grupare tritil sau tritil substituit la una,  
două sau trei grupări fenil cu un atom de halogen (Cl, Br, F sau I), o grupare nitro, CN,  
23 hidroxil, metoxi-, etoxi, alchil, în prezența unei baze organice terțiare, ca, de exemplu,  
piridină, trietilamină, cu sau fără un cosolvent inert, ca cei menționați mai sus, cu clorura de  
25 tritil corespunzătoare, fără sau, de preferat, cu DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse  
între 0 și 60°C, de preferință între 0 și 30°C, sau

27 c) *sililare* a intermediarilor **XV** sau **XVI** într-un solvent inert, ca cei menționați mai sus,  
de preferat diclormetan sau tetrahidrofuran, în prezența unei baze organice terțiare, ca, de  
29 exemplu, piridină, trietilamină, imidazol, cu un trialchil-, triaril- sau aril-alchil-halogeno-silan  
(halogen: clor, brom), de preferat clorsilan, ca, de exemplu, *terț*-butil-dimetilclorsilan, *terț*-  
31 butil-difenilclorsilan, dimetil-texil-clorsilan, trietilclorsilan, trifenilclorsilan, tribenzilclorsilan,  
cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între -20 și 60°C, de preferință între  
0 și 30°C.

33 12. Procedeu pentru transformarea intermediarilor haloesterici **XIII** în intermediarii  
Corey **XIV**, substituiți la grupa de alcool secundar cu o grupare eterică, silil-eterică sau tritil  
35 nesubstituit sau substituit la una, două sau trei grupări fenil, ca la revendicarea 11, în care  
X, R, R<sup>2</sup> și R<sup>4</sup> au semnificațiile din revendicările 1 și 3, **caracterizat prin aceea că** este  
37 realizat în două etape:

39 a) hidroliza bazică a grupărilor esterice (alchilester și/sau arilester), concomitent cu  
închiderea inelului  $\gamma$ -lactonic, se realizează într-un solvent hidroxic de tip alcool, de preferat  
41 alcool metilic, etilic, sau eter miscibil cu apa, ca, de exemplu, tetrahidrofuran, dioxan, în  
prezența sau absența unui cosolvent inert ca cei menționați mai sus, cu un hidroxid alcalin,  
de concentrație cuprinsă între 1 M și 5 M, de preferat între 1 și 2,5 M, un raport molar  
43 hidroxid/haloroester **XIII** 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;

b) neutralizarea amestecului de reacție cu un acid anorganic sau organic, de preferat acid clorhidric, solventul organic distilat la presiune redusă, faza apoasă extrasă pentru îndepărtarea componentelor neutre, acidulată la pH 4...5 și produsul extras cu un solvent adecvat, ca, de exemplu, diclormetan, acetat de etil etc.;	1
c) izolarea compușilor de tip $\gamma$ -lactonalcool Corey <b>XIV</b> , protejați la grupa de alcool secundar sub formă eterică, inclusiv tritol sau tritol substituit, sau silil-eterică.	3
13. Procedeu pentru transformarea intermediarilor haloesterici <b>XVI</b> și <b>XIX</b> în intermediarii Corey <b>XVII</b> , substituiți la gruparea de alcool secundar cu o grupare eterică, respectiv, <b>XX</b> , substituiți cu două grupări eterice identice sau diferite, în care X, R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> și R <sup>5</sup> au semnificațiile din revendicările 1, 5 și 6, care cuprinde etapele de:	7
a) hidroliză bazică a grupărilor esterice, concomitent cu închiderea inelului $\gamma$ -lactonic, care se realizează într-un solvent hidroxilic de tip alcool, de preferat alcool metilic, etilic, sau eter miscibil cu apa, ca, de exemplu, tetrahidrofuran, dioxan, în prezența sau absența unui cosolvent inert ca cei menționați mai sus, cu un hidroxid alcalin, de concentrație cuprinsă între 1 M și 5 M, de preferat între 1 și 2,5 M, un raport molar hidroxid/haloroester 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;	9
b) neutralizare a amestecului de reacție cu un acid anorganic sau organic, de preferat acid clorhidric, citric, oxalic, solventul organic îndepărtat;	11
c) extracție a fazei apoase, pentru îndepărtarea componentelor neutre, acidulată la pH 4...5 și	13
d) extracție a produsului cu un solvent adecvat, de exemplu, diclorometan, acetat de etil.	15
	17
	19
	21
	23

